

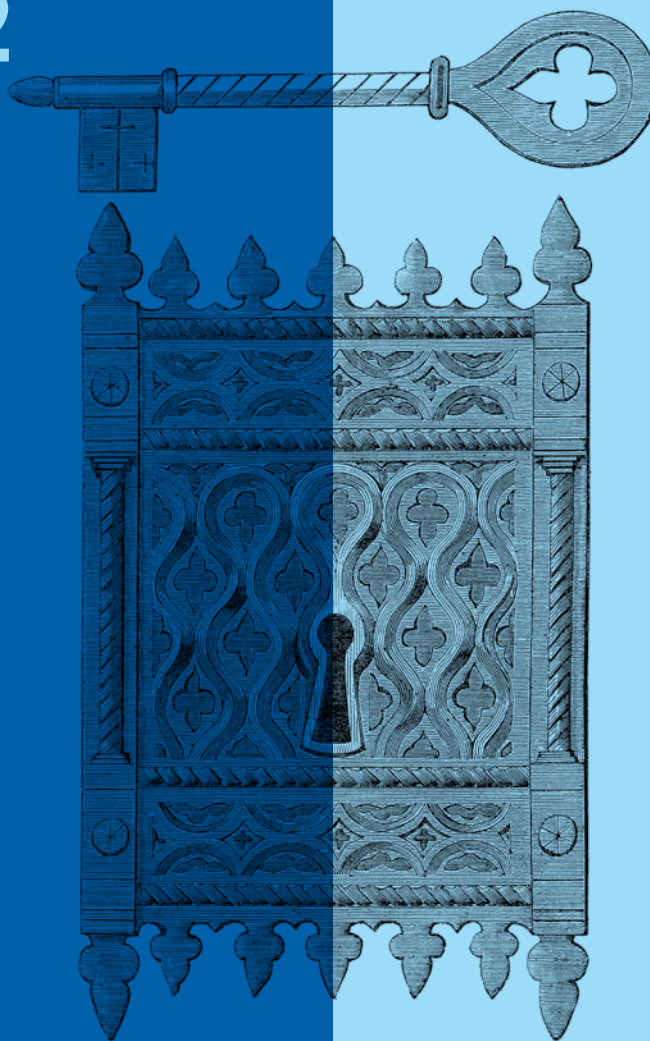
Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

47

ТОМ 18
2022



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

СПЕЦВЫПУСК

**«Профилактика и лечение
сахарного диабета
и его осложнений»**



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

метформин Сиофор®

500 мг · 850 мг · 1000 мг



**В моно- и комбинированной терапии
сахарного диабета 2 типа
у взрослых и детей с 10 лет¹**

**Не стимулирует секрецию
инсулина и не приводит
к гипогликемии^{1*}**

**Благоприятно воздействует
на липидный обмен¹**



**КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА¹**

Реклама

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Сиофор® 500 ПN013673/01-261021, Сиофор® 850 ПN013674/01-230821, Сиофор® 1000 ЛС-002180-080621.

2. Russian Pharma Awards 2014 (За достижения в области фармации) 1-ое место в номинации «Препарат выбора при сахарном диабете 2 типа».

* В монотерапии

Краткая информация по медицинскому применению: Торговое название: Сиофор® 500/850/1000. Международное непатентованное название: метформин. Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой. Показания к применению (Сиофор® 500/850/1000): сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для адекватного контроля концентрации глюкозы в плазме крови при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином; у детей старше 10 лет в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином. Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или любому из вспомогательных веществ в составе препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; лактоацидоз (в том числе, и в анамнезе); почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина [КК] менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек; дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных или мочевыводящих путей), шок, клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тяжелой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радионуклидных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением водосодержащих рентгеноконтрастных средств (в том числе ангиографии или урографии); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инфузионной терапии (см. раздел «Общие указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки), детский возраст до 10 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе); беременность. **С осторожностью:** детский возраст от 10 до 12 лет; в период грудного вскармливания; у пациентов старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза); у пациентов с почечной недостаточностью (КК 30-59 мл/мин). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Взрослые с нормальной функцией почек (КК > 90 мл/мин). Монотерапия или в составе комбинированной терапии в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа. Обычная начальная доза составляет 500 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Через каждые 10-15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов определения концентрации глюкозы в плазме крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению количества и уменьшению выраженности нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500 - 2000 мг/сут. Для уменьшения нежелательных реакций со стороны ЖКТ суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000 - 3000 мг/сутки, могут быть переведены на прием другого препарата метформина в дозировке 1000 мг. В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического препарата: необходимо прекратить прием другого препарата и начинать прием препарата Сиофор® в дозе, указанной выше. В комбинации с инсулином. Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Сиофор® составляет 500 мг 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании концентрации глюкозы в крови. Дети и подростки до 18 лет. У детей с 10-летнего возраста препарат Сиофор® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с инсулином. Обычная начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10-15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы в крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема. Монотерапия при предиабете. Обычная доза составляет 1000 - 1700 мг в сутки после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема. При необходимости приема метформина в дозе 1700 мг пациенты могут быть переведены на прием препарата метформина в дозировке 850 мг. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. Применение препарата в особых клинических группах пациентов. Пожилые пациенты. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек (определение концентрации креатинина в плазме крови не менее 2-4 раз в год). Пациенты с нарушением функции почек. Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний/факторов риска, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Пациенты с КК 30-44 мл/мин: начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг, разделенная на 2 приема. Для пациентов с КК 45-59 мл/мин максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема, а начальная доза в большинстве случаев - в 2 раза меньше максимальной дозы. Функция почек (определение КК) должна оцениваться до начала терапии метформин, а затем не реже 1 раз в год. У пациентов с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функцию почек следует контролировать чаще (каждые 3-6 месяцев). Если КК ниже 30 мл/мин, прием метформина должен быть немедленно прекращен. Продолжительность лечения. Препарат Сиофор® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие.** Нарушения со стороны нервной системы. Часто: нарушение вкуса (металлический привкус во рту). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти нежелательные реакции часто возникают в начале терапии и в большинстве случаев проходят самопроизвольно. Для предотвращения симптомов дозу препарата рекомендуется распределить на 2-3 приема во время или после основных приемов пищи. Постепенное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны ЖКТ. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень редко: кожные реакции, например, эритема, зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны обмена веществ и питания. Очень редко: лактоацидоз (требует прекращения лечения). Симптомы лактоацидоза - (см. раздел «Общие указания»). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у пациента метаболической анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Очень редко: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности печеночных трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Детский возраст. Согласно данным, полученным в ходе постмаркетингового применения и результатам контролируемых клинических исследований, при применении метформина в течение 1 года у детей в возрасте 10 - 16 лет характер и выраженность нежелательных реакций сопоставима с таковыми для взрослых. **Условия отпуска:** по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по применению препаратов Сиофор® 500 ПN013673/01-261021, Сиофор® 850 ПN013674/01-230821, Сиофор® 1000 ЛС-002180-080621. Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», Россия, 123112, г. 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>



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

RU-S10-02-2022-003-print_Одобрено 02.2022

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 47. Эндокринология. Спецвыпуск
«Профилактика
и лечение сахарного диабета
и его осложнений»

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)

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-Петербург)*
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)*
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-Петербург)*
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)*

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 47. Endocrinology. Special Issue
'Diabetes Mellitus and Its
Complications Prophylactics
and Treatment'

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)

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)*
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)*
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,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
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. NEZANNOV,
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

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

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, Г.Х. ВИКУЛОВ, 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

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

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

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, G.Kh. VIKULOV, 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

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

Клиническая практика

Е.В. ДОСКИНА
Комбинированная сахароснижающая терапия:
реалии клинической практики 6

О.А. ШАВЛОВСКАЯ
Тактика ведения пациентов с диабетической
полинейропатией в постковидный период 12

Клиническая эффективность

А.М. МКРТУМЯН, А.Н. ОРАНСКАЯ
Роль дапаглифлозина в снижении риска развития
терминальной почечной недостаточности у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа и без диабета 20

Обзор

Е.А. ШЕСТАКОВА, И.А. СКЛЯНИК
Терапия метформином от дебюта до ремиссии
сахарного диабета 2 типа 28

Лекции для врачей

А.М. МКРТУМЯН, А.Н. ОРАНСКАЯ
Профилактика пневмококковой пневмонии:
диабетикам в первую очередь 34

Медицинский форум

Левотироксин: кому, когда и как 44

Contents

Clinical Practice

Ye.V. DOSKINA
Combined Hypoglycemic Therapy:
the Realities of Clinical Practice

O.A. SHAVLOVSKAYA
Management Tactics of Diabetic Polyneuropathy Patients
in the Post-COVID-19 Period

Clinical Efficacy

A.M. MKRTUMYAN, A.N. ORANSKAYA
The Role of Dapagliflozin in Reducing the Risk of Developing
End-Stage Renal Failure in Patients with Type 2 Diabetes
and Without Diabetes

Review

E.A. SHESTAKOVA, I.A. SKLYANIK
Metformin Therapy from the Onset to the Remission
of Type 2 Diabetes Mellitus

Clinical Lectures

A.M. MKRTUMYAN, A.N. ORANSKAYA
Prevention of Pneumococcal Pneumonia:
Diabetics in the First Place

Medical Forum

Levotiroxin: Whom, When and How

ОЧНЫЙ ФОРМАТ

ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

08-10 февраля
2023 года



БЦ «Центр международной торговли» (Краснопресненская наб., д. 12, подъезд 4)

На конференцию приглашаются неврологи, терапевты, ревматологи, ортопеды, психологи, психиатры, хирурги, нутрициологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи, урологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением неврологических расстройств.

**УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ.
ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ НА МЕРОПРИЯТИЕ
И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ССЫЛКЕ:**

<https://interneuro.ru/events/veynovskie-chteniya-2023/>



Темы и направления конференции:

- Превентивная персонализированная неврология
- Ранняя диагностика и предотвращение нейродегенеративных заболеваний
- Неврология детского, среднего и пожилого возраста. Гендерная неврология
- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения
- Рассеянный склероз. Эпилепсия. Когнитивные нарушения. Деменция. БАС. Головокружение
- Болезнь Паркинсона и другие расстройства движений
- Спинальная мышечная атрофия, другие нервно-мышечные заболевания
- Полинейропатии и другие заболевания периферической нервной системы
- Нейроинфекции. Нервные болезни и COVID-19
- Редкие генетические заболевания. Болезнь Фабри. Болезнь Помпе
- Междисциплинарная неврология. Нейроревматология
- Нейрохирургия. Взаимодействие неврологов и нейрохирургов
- Нейрореабилитация. Взаимодействие неврологов и специалистов функциональной реабилитационной медицины
- Взаимодействие неврологов и психиатров, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, ревматологов, акушеров, гинекологов и других специалистов
- Функциональные расстройства в неврологической практике
- Болевые синдромы в неврологической и общей врачебной практике
- Нейронутрициология. Нутриенты, микроэлементы и нервные болезни. Нутритивная поддержка. Микробиота и болезни нервной системы
- Нейропсихиатрия. Стресс и болезни нервной системы. Вегетативные нарушения. Тревога. Депрессия. Нарушения сна и бодрствования
- Фармакотерапия нервных болезней. Фармакогенетика
- Нелекарственные методы профилактики и лечения нервных болезней. Психотерапия болезней нервной системы. Арт-терапия и болезни мозга
- Инновационные технологии для диагностики и лечения нервных болезней



Комбинированная сахароснижающая терапия: реалии клинической практики

Е.В. Доскина, к.м.н.

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Доскина, evd-evd20008@yandex.ru

Для цитирования: Доскина Е.В. Комбинированная сахароснижающая терапия: реалии клинической практики. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (47): 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-47-6-10

В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа. Учитывая хронический и прогрессирующий характер его течения, крайне важно как можно раньше начинать оптимальную для каждого конкретного пациента сахароснижающую терапию с достижением целевых метаболических показателей.

В статье представлен клинический случай эффективности фиксированной комбинации метформина и глибенкламида в лечении пациента с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, пероральная сахароснижающая терапия, клинический случай

Введение

Из года в год отмечается прирост заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа. При этом линейное увеличение количества больных значительно опережает таковое при других неинфекционных патологиях [1, 2]. Закономерно, что в структуре диабета на долю СД 2 типа приходится от 85 до 90%.

Согласно данным эпидемиологического исследования NATION, в России общее количество пациентов с СД составляли 5,4%. Согласно данным Федерального регистра СД, на 1 января 2022 г. на диспансерном учете состояли 4 871 863 (3,34%) человека, из них: 4 498 826 (92,3%) с СД 2 типа, 271 468 (5,6%) с СД 1 типа и 101 569 (2,1%) с другими типами СД, в том числе 9729 с гестационным.

Кроме того, у пятой части населения РФ был выявлен предиабет. В проведенных ранее исследованиях ADVANCE, ACCORD, VADT, UKPDS, SAVOR, TECOS, LEADER, ORIGIN и др. было доказано, что уже на этом этапе нарушения углеводного обмена отмечается высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанных с ними катастроф [3].

Таким образом, сахарный диабет 2 типа является серьезной медико-социальной проблемой, что обусловлено не только эпидемическими темпами роста заболеваемости, но и развитием хронических осложнений, ведущих к ранней инвалидизации пациентов, снижению качества их жизни и высокой смертности от различных причин. Для ее решения крайне важно

раннее начало оптимальной персонализированной сахароснижающей терапии с достижением целевых метаболических показателей и их поддержание на протяжении всей жизни [4].

Для преобладающего большинства пациентов с СД 1 и 2 типов целевым уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) является уровень менее 7,0% (табл. 1) [4].

Крайне важными аспектами при выборе сахароснижающей терапии, в частности, являются:

- эффективность;
- безопасность в отношении риска развития гипогликемических осложнений, гепато-, кардио- и нефротоксичности;
- кардио-, нефро- и гепатопротекция;
- возможность комбинирования как с сахароснижающими препаратами, так и с другими препаратами, применяемыми для коррекции коморбидных состояний.

Клинический случай

Пациент Б., 48 лет, обратился с жалобами на общую слабость, снижение зрения, увеличение массы тела. Из анамнеза известно, что диагноз СД 2 типа верифицирован три года назад. В настоящее время принимает метформин в дозе 2000 г/сут.

До 29 лет профессионально занимался футболом. В связи с травмой стал вести малоподвижный образ жизни и прибавлять в весе. В последние годы перио-

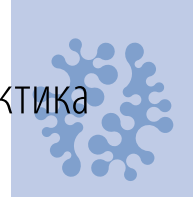


Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целевого значения HbA1c при терапии пациентов с СД

Клинические характеристики/риски	Возраст					
	молодой	средний	пожилой			завершающий этап жизни
			функционально независимые	без старческой астении и/или деменции	со старческой астенией и/или деменцией	
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (менее пяти лет) цели лечения могут быть менее строгими

дически повышается артериальное давление (АД), однако регулярную антигипертензивную терапию больной не получает. Работа связана с частыми командировками, со сменой часовых поясов и с нерегулярным питанием. Курит (10–12 сигарет в день), алкоголь употребляет умеренно.

Семейный анамнез: отец больного скончался в возрасте 51 года от острого инфаркта миокарда, родной брат перенес шунтирование в возрасте 60 лет, мать и сестра страдают артериальной гипертензией (АГ), у бабушки СД 2 типа был диагностирован в возрасте 64 лет, гангрена на фоне синдрома диабетической стопы – в 85 лет. Перенесенные заболевания: аппендэктомия в 17 лет, холецистэктомия в 45 лет.

Аллергологический анамнез: противоконгестивное назальное средство растительного происхождения – отек Квинке.

При физикальном осмотре: рост – 176 см, вес – 106 кг, индекс массы тела – 34,3 кг/м², окружность талии – 102 см. Гиперемия лица, кожные покровы обычной окраски и влажности, периферических отеков нет. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, безболезненная, диффузно-однородной структуры, клинических признаков нарушения ее функции не выявлено. Лимфатические узлы не увеличены. Аускультация легких – без особенностей. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 84 в минуту, АД – 162/95 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Диспепсических и дизурических явлений не обнаружено. Пульсация на *aa. dorsalis pedis* сохранна.

При проведении лабораторных исследований получены следующие результаты:

- ✓ клинический анализ крови в норме;
- ✓ клинический анализ мочи без особенностей, за исключением глюкозурии – 7,2 ммоль/л;
- ✓ микроальбуминурия (МАУ) – 260 мг/сут;
- ✓ биохимический анализ крови: общий белок – 72 г/л, мочевины – 5,4 ммоль/л, креатинин – 101,4 мкмоль/л, мочевины – 277,5 мкмоль/л, общий билирубин – 10,1 ммоль/л, аспаратамино-трансфераза – 23 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 18,3 Ед/л, глюкоза в крови – 8,9 ммоль/л;
- ✓ расчетный коэффициент де Ритиса – 1,26;

Таблица 2. Самоконтроль глюкозы в крови до изменения схемы терапии, ммоль/л

Дни недели	Завтрак		Обед		Ужин		Перед сном	Ночью
	до	после*	до	после*	до	после*		
Понедельник	8,1	–	–	–	10,2	–	8,0	–
Четверг	7,8	10,3	–	–	6,1	–	–	8,4
Воскресенье	8,8	9,1	4,5	–	–	11,2	–	–

* Через два часа после приема пищи.

- ✓ липидный профиль: общий холестерин – 5,98 ммоль/л, триглицериды – 1,99 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности – 3,93 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности – 1,0 ммоль/л;
- ✓ скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 72 мл/мин/1,73 м²;
- ✓ гликированный гемоглобин – 8,8%.

Проведены также инструментальные исследования. Результаты самоконтроля гликемии представлены в табл. 2.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, ЧСС – 80 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Эхокардиография: признаки гипертрофии левого желудочка; полости не расширены, зон гипокинеза не обнаружено, фракция выброса – 68%.

Заключение окулиста: препролиферативная диабетическая ретинопатия (OU), макулопатия (OS > OD), состояние после лазерной коагуляции сетчатки от 2019 г.

У пациента среднего возраста с небольшой длительностью СД 2 типа, с факторами риска (курение) и отягощенным семейным анамнезом в отношении развития ССЗ, абдоминальной формой ожирения, АГ, атерогенной дислипидемией (нарушение соотношения между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами) и недостаточной компенсацией углеводного обмена целесообразно изменение тактики

терапии с учетом пациент-ориентированного подхода, предложенного в рекомендациях экспертов Американской диабетической ассоциации 2020 г. С учетом возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений, эпизодов гипогликемий в анамнезе представляется целесообразным достижение уровня HbA1c менее 7,5% (см. табл. 1).

При выборе терапии следует учитывать следующие особенности пациента.

При выборе терапии следует учитывать следующие особенности пациента.

При выборе терапии следует учитывать следующие особенности пациента.

При выборе терапии следует учитывать следующие особенности пациента.

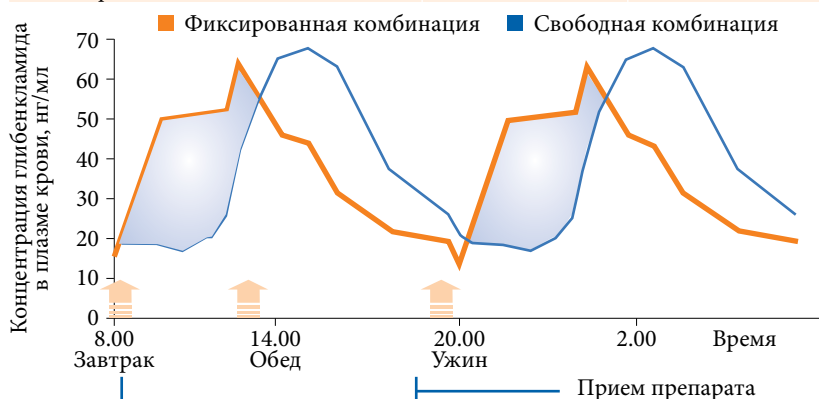


1. Наличие факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза. ССЗ остаются основной причиной смерти больных СД 2 типа (табл. 3).

2. Нарушение функций почек, в частности МАУ и снижение СКФ. Установлено, что МАУ является предик-

Таблица 3. Факторы риска развития инфаркта миокарда согласно результатам исследования INTERHEART

Факторы риска	Относительный риск	Доверительный интервал
Дислипидемия	3,25	2,81–3,76
Курение	2,87	2,58–3,19
Депрессия/стресс	2,67	2,21–3,22
Сахарный диабет	2,37	2,07–2,71
Артериальная гипертензия	1,91	1,74–2,10
Абдоминальное ожирение	1,62	1,45–1,80
Употребление алкоголя	0,91	0,82–1,02
Низкая физическая активность	0,86	0,76–0,97



Сравнение эффективности фиксированной и свободной комбинаций метформина и глибенкламида

Таблица 4. Самоконтроль глюкозы в крови через три месяца после изменения схемы терапии, ммоль/л

Дни недели	Завтрак		Обед		Ужин		Перед сном	Ночью
	до	после*	до	после*	до	после*		
Понедельник	6,1	–	–	–	7,2	7,9	7,0	–
Четверг	6,8	8,3	–	–	–	–	–	6,4
Воскресенье	7,4	9,1	5,5	–	6,1	7,2	–	–

* Через два часа после приема пищи.

Таблица 5. Низкий риск развития гипогликемических состояний на фоне применения фиксированных комбинаций метформина и глибенкламида

Автор исследования	Объем выборки, абс.	Основные результаты	Примечание
L. Blonde и соавт.	477	Снижение частоты гипогликемических эпизодов при снижении уровня HbA1c на 1,7%	52-недельное исследование
A.J. Garber и соавт.	828	Частота гипогликемических эпизодов в целом достигла 19,9%, но ни в одном из случаев не требовалась медицинская помощь	–
J.A. Davidson и соавт.	2342	Использование фиксированной комбинации метформина и глибенкламида целесообразно, так как по сравнению со снижением гликемии риск гипогликемических эпизодов был допустимым	Сравнительный анализ

тором не только почечной патологии, но и генерализованного повреждения сосудов. У 30–40% больных СД 2 типа она выявляется уже при верификации диагноза. В настоящее время известно, что низкий уровень альбуминурии, соотношение альбумина и креатинина менее 3 мг/моль ассоциированы с меньшим риском возникновения АГ и смерти от ССЗ [5].

3. Образ жизни и работа.

При выборе конкретного сахароснижающего препарата необходимо ориентироваться на следующие показатели.

1. Эффективность в отношении контроля гликемии (HbA1c, глюкозы крови натощак, постпрандиальной гликемии), безопасность в отношении гипогликемий, возможность влияния на отдаленный прогноз.
2. Дополнительные метаболические эффекты.
3. Удобство применения.

Принимая во внимание вышесказанное, нами был выбран двухкомпонентный сахароснижающий препарат Метглиб® (ЗАО «Канонфарма Продакшн»), в состав которого входят метформин в дозе 400 мг и глибенкламид в дозе 2,5 мг. Схема приема – две таблетки в день с основным приемом пищи. При этом возможна титрация дозы.

Важно отметить, что производные сульфонилмочевины (ПСМ) способны предотвращать развитие и снижение альбуминурии за счет непосредственного влияния на клубочек почки [6]. Однако представитель данной группы – глибенкламид не рекомендован при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Это отличает его от других ПСМ, применение которых возможно при хронической болезни почек (ХБП), вплоть до ХБП С3б, при которой СКФ уменьшается до 30 мл/мин/1,73 м². При прогрессировании ХБП клиренс сахароснижающих препаратов снижается. Чтобы избежать развития гипогликемий, может потребоваться коррекция дозы ПСМ.

Метформин, воздействуя на инсулинорезистентность, улучшает чувствительность тканей к инсулину. В то же время инсулинорезистентность наряду с артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушением гемостаза является значимым фактором риска ускорения атерогенеза, развития острых макрососудистых осложнений и смерти от ишемической болезни сердца [7–9].

Фармакокинетика фиксированных комбинаций позволяет улучшить контроль постпрандиальной гликемии по сравнению со свободной комбинацией глибенкламида и метформина (рисунок) [10].

На фоне модификации образа жизни и питания проведена коррекция антигипертензивной терапии – назначена комбинированная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и блокатором кальциевых каналов. В целях коррекции дислипидемии были показаны статины.

Через три месяца терапии отмечены положительная динамика основных показателей углеводного обмена (табл. 4), стабилизация АД (125–130/72–80 мм рт. ст.). Важно отметить, что гипогликемия легкой степени была зафиксирована однократно из-за одновремен-

Метглиб®
Метглиб® Форс
метформин + глибенкламид

ДОСТОЙНАЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА¹



- ✓ Надежный контроль гликемии²
- ✓ Удобство применения³
- ✓ Приверженность терапии³



КАНОНФАРМА
продакшн

Препарат доступен в аптеках и на интернет-площадках

здравсити

аптека.ru

СБЕР
ЕАПТЕКА

Ютека

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Метглиб ТН1-003571; Метглиб Форс ТН1-003571. ²Wang L, et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2003, 5: 424-31. ³Медицинские новости. 2013, №1. С.57-61.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



ного воздействия нескольких факторов, а именно стресса, пропуска обеда и повышенной физической нагрузки. Низкий риск гипогликемий, зарегистрированный у пациента Б., коррелирует с данными клинических исследований (табл. 5) [11–14].

Принципиальным при пациент-ориентированном подходе является повышение комплаентности благодаря легкости выполнения рекомендаций врача. Фиксированная комбинация препарата Метглизб позволяет значительно упростить схему лечения.

Заключение

Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует возможность эффективного контроля гли-

кемии с помощью препарата Метглизб у коморбидного пациента.

Применение фиксированных комбинаций также способно достоверно снизить частоту развития тяжелых осложнений диабета, в частности нефропатии.

Однако следует признать, что для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа требуется длительное лечение с достижением и поддержанием целевых показателей не только гликемии, но и липидного профиля, а также АД.

Применение препарата Метглизб может значительно повысить эффективность лечения больных СД 2 типа. ☼

Литература

1. <http://www.emro.who.int/noncommunicable-diseases/diabetes/index.html>.
2. Nickerson H.D., Dutta S. Diabetic complications: current challenges and opportunities. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2012; 5 (4): 375–379.
3. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M., et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016; 115: 90–95.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.
5. Simpson S.H., Lee J., Choi S., et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3 (1): 43–51.
6. Sung K.-C., Ryu S., Lee J.-Y., et al. Urine albumin/creatinine ratio below 30 mg/g is a predictor of incident hypertension and cardiovascular mortality. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (9): e003245.
7. Verma S., Hussain M.E. Obesity and diabetes: an update. *Diabetes Metab. Syndr.* 2017; 11 (1): 73–79.
8. Gastaldelli A., Gaggini M., DeFronzo R.A. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio metabolism study. *Diabetes.* 2017; 66 (4): 815–822.
9. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (6): 1447–1467.
10. Donahue S.R., Turner K.C., Patel S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide/metformin tablets (Glucovance) versus equivalent doses of glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41 (15): 1301–1309.
11. Blonde L., Joyal S., Henry D., Howlett H. Durable efficacy of metformin/glibenclamide combination tablets (Glucovance) during 52 weeks of open-label treatment in type 2 diabetic patients with hyperglycaemia despite previous sulphonylurea monotherapy. *Int. J. Clin. Pract.* 2004; 58 (9): 820–826.
12. Blonde L., Wogen J., Kreilick C., Seymour A.A. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes. Metab.* 2003; 5 (6): 424–431.
13. Garber A.J., Bruce S., Fiedorek F.T. Durability of efficacy and long-term safety profile of glyburide/metformin tablets in patients with type 2 diabetes mellitus: an open-label extension study. *Clin. Ther.* 2002; 24 (9): 1401–1413.
14. Davidson J.A., Scheen A.J., Howlett H.C. Tolerability profile of metformin/glibenclamide combination tablets (Glucovance): a new treatment for the management of type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf.* 2004; 27 (15): 1205–1216.

Combined Hypoglycemic Therapy: the Realities of Clinical Practice

Ye.V. Doskina, PhD

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education

Contact person: Yelena V. Doskina, evd-evd20008@yandex.ru

Currently, there noticed steady increase in the incidence of type 2 diabetes mellitus. Taking into account the chronic and steadily progressing nature of its course, it is extremely important to begin the use of optimal hypoglycemic therapy for each individual patient as early as possible with the achievement of target metabolic indicators. The article provides a clinical case demonstrating the effectiveness of the fixed combination of metformin and glibenclamide in the treatment of a patient with type 2 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, oral hypoglycemic therapy, clinical case



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





Тактика ведения пациентов с диабетической полинейропатией в постковидный период

О.А. Шавловская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Александровна Шавловская, shavlovskaya@lmsmu.ru

Для цитирования: Шавловская О.А. Тактика ведения пациентов с диабетической полинейропатией в постковидный период. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (47): 12–18.
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-47-12-18

В России на 1 января 2021 г. общая численность пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа составила 4,43 млн (92,5%). Наиболее частым осложнением СД 2 типа является диабетическая сенсомоторная полинейропатия (ДСПН). Она встречается примерно у 30% больных.

В статье обсуждаются симптомы неврологических нарушений при СД 2 типа, современные рекомендации по обследованию и лечению таких пациентов и значимость патогенетической терапии препаратами α -липоевой кислоты (АЛК).

Эффективность АЛК продемонстрирована в ряде зарубежных и отечественных рандомизированных контролируемых испытаний (уровень доказательности А).

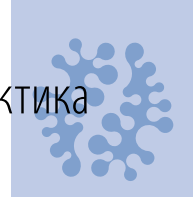
Одним из препаратов АЛК является Берлитион®. Он нормализует энергетический, углеводный и липидный обмены, снижает уровень глюкозы в крови, улучшает чувствительность тканей к инсулину, обладает минимумом побочных эффектов. Данный препарат выпускается в двух формах: концентрата для приготовления раствора для инфузий (600 мг) и таблеток, покрытых пленочной оболочкой (300 мг). Представлен клинический случай пациентки 52 лет с СД 2 типа и ДСПН, у которой через три месяца после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, усилились чувствительные нарушения. Появились стойкие мучительные симптомы периферической нейропатии по типу «носков» и «перчаток». Терапия витаминами группы В, препаратами янтарной кислоты не дала желаемого результата. Назначен Берлитион® в дозе 600 мг внутривенно (№ 10) с последующим переходом на пероральный прием в той же дозе в течение 12 недель. На фоне патогенетической терапии Берлитионом через четыре недели отмечено уменьшение выраженности симптомов нейропатии.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, диабетическая болевая полинейропатия, тиоктовая кислота, α -липоевая кислота, Берлитион

Введение

Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета (СД), в Российской Федерации общая численность пациентов, состоявших на диспансерном учете на 1 января 2021 г., составила примерно 4,8 млн (3,23% населения), из них с СД 1 типа – 265,4 тыс. (5,5%), с СД 2 типа – 4,43 млн (92,5%), с другими типами СД, включая нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенную гликемию натощак (НГН), – 99,3 тыс. (2,0%) [1]. В 2020 г. распространенность СД 2 типа в среднем достигла 3022,1 случая на 100 тыс. насе-

ния. При этом отмечено увеличение количества пациентов начиная с возраста 30 лет. Пик заболеваемости приходился на лиц в возрасте от 65 до 69 лет. Основными причинами летальности больных СД 2 типа остаются острые и хронические сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, нарушение ритма сердца, тромбозы, тромбоэмболии и др.) (52%). Наиболее частыми микрососудистыми осложнениями СД 2 типа являются нейропатии (24,4%), нефропатии (18,4%), ретинопатии (13,5%) [1].



Неврологические осложнения при СД 2 типа чаще всего представлены диабетической полинейропатией (ДПН), которая характеризуется поражением периферической нервной системы [2].

Диабетическая нейропатия – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД [3]. При данном заболевании наблюдается прогрессирующая гибель волокон периферических нервов, которая проявляется нарушением чувствительности различных модальностей, уменьшением силы дистальных мышц ног, формированием язв стопы, снижением трудоспособности, нарушениями сна, ухудшением качества жизни и увеличением смертности [2].

Согласно данным одного из исследований, распространенность ДПН варьируется от 2 до 77% [4]. В анализ также были включены нейропатии на фоне НТГ и НГН.

В одном из последних аналитических обзоров отмечено [5], что диабетическая сенсомоторная полинейропатия (ДСПН), которая является наиболее распространенной формой ДПН, встречается примерно у 30% пациентов с СД 2 типа, при этом ежегодно заболевает примерно 2%. В странах Восточной Азии распространенность ДСПН достигает 33–58% [6], в Таиланде – 34%, во Вьетнаме – 38% [5].

У 5% пациентов симптомы ДСПН наблюдаются в дебюте СД 2 типа, у 40–65% – ДПН развивается через 15–25 лет от его начала [7].

В недавних исследованиях показано, что болевая форма ДПН встречается у 13–26% больных СД 2 типа, бессимптомная ДСПН – у 50% [8].

Диабетическая полинейропатия

Патогенетические механизмы

Механизмы развития ДПН сложны и разнообразны. Среди них ключевое значение имеют оксидативный стресс, накопление конечных продуктов гликирования, нарушение микроциркуляции, различные метаболические расстройства [9].

Формирование ДПН представляет собой каскад последовательных процессов: в условиях гипергликемии при помощи фермента альдозоредуктазы происходят активация полиолового пути утилизации глюкозы, образование конечных продуктов избыточного гликирования вследствие неэнзиматического гликирования белков, нарушение обмена жирных кислот (γ -линоленовой, арахидоновой), как следствие, изменение метаболизма вазоактивных субстанций, что приводит к снижению эндоневрального кровотока, нейротрофические нарушения, развитие оксидативного стресса [10, 11].

Морфологически ДПН характеризуется поражением нейронов: аксонов (аксональная нейропатия), шванновских клеток (демиелинизирующая нейропатия). Шванновские клетки наиболее чувствительны к воздействию повреждающих факторов, таких

как гипергликемия, избыточное количество свободных радикалов и конечных продуктов гликирования [12].

Одним из основных факторов риска развития ДПН признана длительность СД 2 типа.

Из множества теорий возникновения ДПН выделяют метаболическую, сосудистую, наследственную и дизиммунную.

К установленным патогенетическим механизмам ДПН относится воздействие гипергликемии на нервные стволы. Оксидативный стресс, активация перекисного окисления липидов, индуцибельной NO-синтазы приводят к избыточному образованию свободных радикалов, которые нарушают целостность клеточных структур эндотелия, вызывая впоследствии эндоневральную гипоксию, ведущую к развитию нейропатии [13].

Клинические проявления

У больных ДПН наблюдается преимущественное поражение толстых нервных волокон, проявляющееся нарушением чувствительности в дистальных отделах конечностей (симптом «перчаток» и «носков») [14]. Первые симптомы возникают в стопах и нередко сопровождаются сенситивной атаксией и угасанием ахилловых рефлексов. Постепенно процесс распространяется на голень, затем на кисти. В случае поражения тонких нервных волокон нарушается болевая и температурная чувствительность, отмечается вегетативная дисфункция [13].

Типичные нейропатические симптомы включают боль, парестезии и онемение, преимущественно в стопах и икрах.

Клинический диагноз ДСПН устанавливается на основании наличия нейропатических симптомов и дефицитарных признаков [8]. Анализируются клинические проявления: субъективные (жалобы), объективные (симптомы), результаты инструментального обследования. Субъективно ДПН проявляется сенсорными нарушениями в дистальных отделах конечностей (преимущественно нижних), мучительными для пациента: болью, ощущением онемения и жжения, парестезиями. При ДПН боль носит режущий, прокалывающий, распирающий или ноющий характер. Чаще всего она усиливается в ночное время и сопровождается неприятными ощущениями в виде жжения/онемения [13]. Определение порога тактильной, болевой и вибрационной чувствительности проводится в стандартных местах: у основания ногтевого ложа указательного пальца на руке и большого пальца на ноге (ноль баллов – норма, один балл – снижение чувствительности, два балла – отсутствие чувствительности). Основным инструментальным методом диагностики ДПН считается электронейромиография (ЭНМГ) [5]. С ее помощью оценивается функциональное состояние толстых миелинизированных волокон $A\alpha$ и $A\beta$ (скорость проведения по двигательным и чувствительным волокнам). Признаки поражения периферических



нервных стволов при проведении ЭНМГ выявляются в 90% случаев [15].

Влияние COVID-19

Среди множества причин, вызывающих повреждение периферических нервов, могут быть инфекции, такие как COVID-19.

Пандемия, вызванная распространением вируса SARS-CoV-2, определила актуальность обсуждения особенностей течения СД 2 типа и его осложнений в виде ДСПН. Установлено, что инфицирование SARS-CoV-2 может спровоцировать развитие/усугубить уже имеющиеся неврологические осложнения СД 2 типа (острая болевая нейропатия, автономная нейропатия, инсульт и когнитивные нарушения) [16].

Сахарный диабет увеличивает риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции в 3,68 раза [17].

В качестве наиболее вероятного механизма формирования вегетативной дисфункции при COVID-19 рассматривают аутоиммунное воздействие цитокинового шторма [18]. Дизиммунный ответ с формированием цитокинового шторма приводит к полиорганной недостаточности и усугублению симптомов [19].

Гипергликемия оказывает токсическое воздействие на нервную ткань. Как было отмечено ранее, ведущая роль в развитии осложнений СД 2 типа отводится оксидативному стрессу. Активация оксидативного стресса приводит к повреждению клеток нервной системы и снижению защитной функции антиоксидантной системы. При СД 2 типа собственная антиоксидантная система организма не способна противостоять патологическим процессам [20]. Свободные радикалы нарушают целостность клеточных структур, вызывая эндоневральную гипоксию и нейропатию.

Хроническая гипергликемия влияет на врожденный и гуморальный иммунитет. У пациентов, перенесших COVID-19, среди сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялся диабет – от 7 до 30%. У больных СД 2 типа, инфицированных SARS-CoV-2, отмечены более высокая частота госпитализаций, более тяжелые пневмонии и высокая смертность по сравнению с не страдающими СД [21].

Оксидативный стресс, возникающий в результате дисбаланса между активными формами кислорода и защитными антиоксидантами, играет важную патогенетическую роль при ряде вирусных инфекций, включая инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Механизмы влияния SARS-CoV-2 на вегетативную нервную систему [22] очевидны, поскольку цитокиновый шторм при COVID-19 является результатом симпатической активации и высвобождения провоспалительных цитокинов.

Все перечисленные выше процессы сопровождаются воспалительными реакциями, сосудистыми изменениями, пролиферацией эндотелия и гладкой мускулатуры сосудов, а также активацией факторов

транскрипции (ядерного фактора κB (NF- κB), трансформирующего фактора роста β (TGF- β)) [23].

При диабетической нейропатии основным механизмом формирования считается воспалительный аутоиммунный процесс, который включает потерю аксонов и инфильтрацию лейкоцитов. Интраклеточный метаболизм глюкозы преимущественно направлен на выработку провоспалительных и фиброгенных цитокинов, а также активируемых воспалением факторов транскрипции, включая NF- κB и TGF- β [24].

Дизавтономия вегетативной нервной системы – недостаточность или, напротив, повышенная активность симпатических или парасимпатических компонентов вегетативной нервной системы – характеризуется широким спектром клинических проявлений, включая колебания артериального давления (АД), ортостатическую гипотензию, импотенцию, дисфункцию мочевого пузыря и изменение функции кишечника. Острая дизавтономия наблюдается при вирусных инфекциях, в частности при эпидемическом паротите, гепатите С, инфекционном мононуклеозе и инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, хроническая дизавтономия – при сахарном диабете, болезни Паркинсона, алкоголизме и синдроме Гийена – Барре. Дизавтономия вегетативной нервной системы достаточно часто встречается у перенесших COVID-19. Формирование постинфекционной автономной нейропатии связывают с продолжающимся аутоиммунным и воспалительным повреждением нервной системы вследствие гипоксемии, воспаления, токсического воздействия. COVID-19-индуцированная автономная дисфункция может быть обусловлена выработкой аутоантител к α - и β -рецепторам сосудов [25].

Принципы ведения пациентов с диабетической сенсомоторной полинейропатией

Лечение ДСПН предполагает три направления [8]:

- 1) изменение образа жизни с коррекцией модифицируемых факторов риска (отказ от курения, контроль веса, борьба с гиподинамией), контроль диабета, направленный на достижение нормогликемии, многофакторная коррекция риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- 2) патогенетически ориентированная фармакотерапия (например, α -липоевой кислотой (АЛК) и бенфотиамином);
- 3) симптоматическая терапия нейропатической боли, которая включает как медикаментозные (антидепрессанты, противосудорожные препараты, опиоиды, капсаициновый 8%-ный пластырь и комбинации препаратов, если требуется), так и немедикаментозные методы. Помимо этого следует назначать нейротропные препараты для стимуляции репаративных процессов в периферических нервах, а также препараты для коррекции вегетативных нарушений.



Тиоктовая (α -липоевая) кислота

АЛК – эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы). В организме она образуется при окислительном декарбоксилировании α -кетокислот. Это одно из наиболее изученных и используемых природных соединений, так как обладает ярко выраженным антиоксидантным и иммуномодулирующим действием. АЛК успешно применяется при некоторых хронических иммуновоспалительных состояниях, таких как диабетическая нейропатия и метаболический синдром. Противовирусная активность АЛК обуславливает возможность ее использования в комплексной терапии вирусных инфекций, включая COVID-19 [26].

На сегодняшний день накоплен значительный опыт применения АЛК при ДПН в условиях реальной клинической практики [10, 27, 28].

Как было отмечено ранее, активность антиоксидантной системы (в частности, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона) у пациентов с СД 2 типа снижена [20], поэтому для преодоления оксидативного стресса необходимо применение экзогенных антиоксидантов, первое место среди которых занимает АЛК.

Одним из препаратов, который содержит АЛК, является Берлитион® – мощнейший антиоксидант, энергокорректор, относящийся к фармакологической группе «метаболические средства» [27].

Берлитион® нормализует энергетический, углеводный и липидный обмен, снижает уровень глюкозы в крови, улучшает чувствительность тканей к инсулину, обладает минимумом побочных эффектов.

Препарат Берлитион® выпускается в двух формах: концентрат для приготовления раствора для инфузий (600 мг) [29] и таблетки, покрытые пленочной оболочкой (300 мг) [30].

Оптимальный курс лечения предполагает два этапа: первый этап – внутривенное капельное введение 300–600 мг, разведенных в 250 мл физиологического раствора, в течение 30–40 минут с длительностью применения две – четыре недели, второй – переход на пероральный прием в дозе 600 мг/сут за 30 минут до еды, при этом продолжительность курса и частота его повторений определяются врачом.

Эффективность АЛК при ДПН доказана в ряде клинических наблюдений [16, 20, 31, 32].

Антиоксидантные свойства АЛК продемонстрированы не только в зарубежных [33], но и в отечественных рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) [34] (уровень доказательности А). В частности, в России проведено 10 РКИ.

Анализ результатов РКИ и данных метаанализов [27] эффективности АЛК в терапии ДСПН показал, что при внутривенном введении 600 мг/сут в течение трех недель она уменьшала нейропатические проявления, при дальнейшем пероральном приеме в той же дозе в течение пяти недель статистически значимо снижала выраженность боли, парестезии и онемение [5].

В одном из зарубежных исследований пациенты с ДСПН ($n = 72$, средний возраст – $65,2 \pm 8,4$ года) получали АЛК перорально в дозе 600 мг/сут в течение 40 дней [35]. Эффективность АЛК оценивали исходно и через 40 дней терапии по шкале неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score – NSS), скрининг-опроснику субъективной периферической нейропатии (Subjective Peripheral Neuropathy Screen Questionnaire – SPNSQ), опроснику нейропатической боли (Douleur Neuropathique Questionnaire 4 – DN4). Влияние лечения на качество жизни определяли с помощью краткого опросника боли в модификации BPI (Brief Pain Inventory modified short form (SF)), опросника симптомов нейропатической боли (Neuropathic Pain Symptom Inventory – NPSI) и шкалы инвалидности Шихана (Sheehan Disability Scale – SDS). Анализировали также изменение массы тела, АД, уровня глюкозы в сыворотке крови натощак и липидов. Установлено статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение выраженности нейропатических симптомов по NSS, SPNSQ, DN4 на 40-й день по сравнению с исходным уровнем, статистически значимое ($p < 0,001$) изменение показателей инвалидизации по BPI, NPSI, SDS, снижение уровня триглицеридов натощак. При этом 50% пациентов оценили состояние здоровья как «очень хорошее» или «намного лучше». На основании полученных результатов был сделан вывод, что пероральный прием АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 40 дней оказывает клинически значимое влияние на контроль симптомов нейропатии, уровень триглицеридов натощак и качество жизни пациентов с ДСПН [35].

В одном из российских исследований сравнивались эффективность и безопасность пероральных и инъекционных форм АЛК (Берлитион®) при ДСПН [7, 15]. В исследовании приняли участие 47 пациентов с ДПН. Первая группа ($n = 23$, средний возраст – $62,9 \pm 7,5$ года) получала внутривенные инъекции препарата Берлитион® в дозе 600 мг/сут в течение 14 дней, затем перорально в той же дозе в течение 16 дней. Вторая группа ($n = 24$, средний возраст – $65,5 \pm 7,9$ года) применяла препарат перорально в дозе 600 мг/сут в течение 30 дней. Эффективность терапии оценивали по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), DN4, NSS, данным ЭНМГ (исследование моторных и сенсорных волокон *nn. tibialis, suralis* с двух сторон). На 21-й день терапии выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение выраженности боли по ЦРШ и гипестезии, изменения показателей NSS и ЭНМГ не достигли статистической значимости. Нежелательных реакций не отмечено. К 30-му дню терапии значимых различий между группами не получено. Авторы исследования сделали следующий вывод: Берлитион® продемонстрировал свою эффективность в обеих группах, однако в группе ступенчатой терапии положительный эффект отмечался на одну неделю раньше, при ДПН препарат целесообразно применять длительно (более месяца) [7, 15].



Клинический случай

Пациентка 52 лет. Направлена на консультацию к неврологу по поводу жалоб на онемение в ногах, доходящее до середины голени, жжение в стопах, а также онемение в руках, доходящее до середины предплечья, жжение в кистях, нарушения сна. Указанные симптомы в основном беспокоили ночью и при подъеме рук вверх.

Сахарный диабет 2 типа диагностирован около пяти лет назад. На протяжении пяти лет пациентка получала пероральную сахароснижающую терапию, периодически нарушала диету, нерегулярно контролировала уровень глюкозы.

Артериальной гипертензией страдает в течение десяти лет, на постоянной основе принимает гипотензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы).

Ощущение онемения и покалывания в стопах и кистях впервые появились через три месяца после перенесенного COVID-19 (январь 2020 г.). Кроме того, усилилась боль в стопах – пять-шесть баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), парестезии и ощущение онемения в стопах.

При осмотре: индекс массы тела – 35,3 кг/м², ожирение, рост – 170 см, вес – 102 кг, АД – 135/80 мм рт. ст., кожные покровы сухие, бледные. Неврологический осмотр: черепно-мозговые нервы без патологии, парезов нет, сухожильные рефлексы на руках средней живости, снижены коленные рефлексы, ахилловы рефлексы отсутствуют, ослабление болевой, температурной и вибрационной чувствительности (до шести баллов по градуированному камертону) по полинейропатическому типу на ногах (по типу «носков») и руках (по типу «перчаток»).

Консультация кардиолога: гипертоническая болезнь второй стадии, второй степени, третья группа риска. Средний уровень глюкозы в крови натощак – 7–8 ммоль/л.

В дебюте ДСПН была проведена ЭНМГ (31.03.2016) сенсорных и моторных волокон нервов верхних конечностей: выраженный двусторонний кубитальный туннельный синдром, менее выраженный синдром запястного канала с преобладанием справа, слева – начальные проявления.

ЭНМГ-заключение на фоне усиления симптомов ДСПН (20.05.2021): при стимуляционной ЭНМГ нервов верхних (срединных, локтевых) и нижних конечностей (большеберцовых, малоберцовых, икроножных) с двух сторон получены данные о локальном демиелинизирующем поражении сенсорных волокон обоих срединных нервов на уровне запястья, более выраженное справа (синдром карпального канала с двух сторон).

Заключение по результатам стимуляционной ЭНМГ нервов верхних (срединных, локтевых) и нижних конечностей (большеберцовых, малоберцовых, икроножных) с двух сторон (20.10.2021): поражение срединных нервов на уровне запястья, более выраженное справа (синдром карпального канала с двух сторон), также нельзя исключить легкое аксональное

поражение сенсорных волокон правого поверхностного малоберцового нерва. По сравнению с ЭНМГ от 23.05.2021 наблюдалась отрицательная динамика в виде снижения амплитуды S-ответа правого поверхностного малоберцового нерва, нарастания терминальной латентности по моторным волокнам правого срединного нерва.

Пациентка сама назначила себе лечение: инъекции витаминами группы В, янтарной кислоты, антиоксиданты. Однако оно не оказало ожидаемого эффекта. На основании данных анамнеза, осмотра и дополнительного исследования установлен клинический диагноз: СД 2 типа, диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия.

Амбулаторное лечение, назначенное врачом-неврологом, предусматривало оптимизацию фармакотерапии, диету, направленную на снижение уровня холестерина, глюкозы в крови и массы тела, образовательные беседы, кинезиотерапию (пешие прогулки, скандинавская ходьба).

Лечение осуществлялось под наблюдением невролога, эндокринолога. Проводился контроль гликемии в течение дня.

В качестве патогенетического препарата для лечения ДСПН назначен препарат Берлитион® в дозе 600 мг/сут внутривенно (№ 10) с последующим переходом на пероральный прием в той же дозе один раз в день за 30 минут до завтрака в течение 12 недель.

На фоне патогенетической терапии препаратом Берлитион® через четыре недели уменьшилась выраженность симптомов нейропатии. Так, снизилась интенсивность нейропатической боли до двух-трех баллов по ВАШ, сократилась зона чувствительных нарушений. Через 12 недель лечения отмечен регресс болевого синдрома и парестезии в стопах, улучшилось состояние кожи стоп и ногтей.

За время наблюдения пациентка также соблюдала строгую диету, ежедневно выполняла физические упражнения (скандинавская ходьба), благодаря чему похудела на 6 кг.

Заключение

Сахарный диабет является одним из факторов тяжелого течения и развития осложнений после COVID-19. У пациентов с СД 2 типа, перенесших COVID-19, повышен риск развития и прогрессирования неврологических осложнений, таких как ДСПН. Тактика ведения пациентов с ДСПН в первую очередь заключается в соблюдении диеты, фармакологической коррекции гликемии и имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний.

В качестве патогенетически обоснованной терапии ДСПН рекомендуются препараты АЛК. Они могут подавлять оксидативный стресс, индуцированный SARS-CoV-2, оказывать защитное воздействие на структуры периферической нервной системы.

В России для лечения пациентов с ДСПН широко используется препарат АЛК Берлитион® с доказанной



эффективностью и безопасностью. Он выпускается в виде раствора для инфузий и таблетированной форме. Оптимальный режим назначения препарата Берлитион® предполагает два этапа: на первом этапе – внутривенное капельное введение 300–600 мг/сут в течение двух – четырех недель, на втором – пероральный прием в дозе 600 мг/сут продолжительностью 12 недель. ☺

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221.
2. Строков И.А., Фокина А.С. Альфа-липоевая кислота – основное фармакологическое лечение диабетической полинейропатии в стационаре и поликлинике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (3): 50–55.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019; 24 (S1): 1–222.
4. Kirthi V., Perumbalath A., Brown E., et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. BMJ Open Diabetes Res. Care. 2021; 9 (1): e002040.
5. Ziegler D., Papanas N., Schnell O., et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. J. Diabetes Investig. 2021; 12 (4): 464–475.
6. Malik R.A., Andag-Silva A., Dejthevaporn C., et al. Diagnosing peripheral neuropathy in South-East Asia: a focus on diabetic neuropathy. J. Diabetes Investig. 2020; 11 (5): 1097–1103.
7. Искра Д.А., Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р. Диабетическая полинейропатия: особенности этиопатогенеза, диагностики и патогенетической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (31): 68–73.
8. Ziegler D., Tesfaye S., Spallone V., et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. Diabetes Res. Clin. Pract. 2022; 186: 109063.
9. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Современные возможности применения α-липоевой кислоты. Нервные болезни. 2021; 1: 28–33.
10. Соловьева Э.Ю., Джутова Э.Д., Тютюмова Е.А. Современные подходы к антиоксидантной терапии диабетической невропатии в амбулаторной практике. Эффективная фармакотерапия. 2016; 25: 38–46.
11. Низовцева О.А. Современные аспекты лечения диабетической полинейропатии. Трудный пациент. 2019; 17 (5): 15–18.
12. Galosi E., Di Pietro G., La Cesa S., et al. Differential involvement of myelinated and unmyelinated nerve fibers in painful diabetic polyneuropathy. Muscle Nerve. 2021; 63 (1): 68–74.
13. Баринов А.Н., Ефремов А.В. Современные возможности диагностики и лечения диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (22): 56–65.
14. Зиновьева О.Е., Остроумова Т.М., Коняшова М.В., Горбачев Н.А. Диагностика и лечение поражений периферической нервной системы у пациентов с предиабетом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 13 (5): 116–122.
15. Искра Д.А., Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р. Роль патогенетической терапии при диабетической полинейропатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 13 (1): 44–50.
16. Ахмеджанова Л.Т., Ермилова Е.В., Янакаева Т.А. Ведение пациентов с диабетической полинейропатией в период пандемии COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (38): 40–45.
17. Kwok S., Adam S., Ho J.H., et al. Obesity: a critical risk factor in the COVID-19 pandemic. Clin. Obes. 2020; 10 (6): e12403.
18. Shouman K., Vanichkachorn G., Cheshire W.P., et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. Clin. Auton. Res. 2021; 31 (3): 385–394.
19. Jimeno-Almazán A., Pallarés J.G., Buendía-Romero A., et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18 (10): 5329.
20. Дадашева М.Н., Горенков Р.В., Дадашева К.Н. Ранняя диагностика и современные аспекты лечения диабетической полинейропатии. Трудный пациент. 2020; 18 (4): 6–9.
21. Lima-Martínez M.M., Boada C.C., Madera-Silva M.D., et al. COVID-19 and diabetes: a bidirectional relationship. Clin. Investig. Arterioscler. 2021; 33. (3): 151–157.
22. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. Clin. Med. (Lond). 2021; 21 (1): e63–e67.
23. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 395 (10229): 1033–1034.
24. Cordova-Martinez A., Caballero-García A., Pérez-Valdecantos D., et al. Peripheral neuropathies derived from COVID-19: new perspectives for treatment. Biomedicines. 2022; 10 (5): 1051.



25. Особенности течения LONG-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия. Методические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов. М., 2021 // <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/МЕТОДИЧЕСКИЕ%20РЕКОМЕНДАЦИИ.pdf>.
26. Dragomanova S., Miteva S., Nicoletti F., et al. Therapeutic potential of alpha-lipoic acid in viral infections, including COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10 (8): 1294.
27. Шавловская О.А. Спектр применения препаратов тиоктовой (α -липоевой) кислоты. *Справочник поликлинического врача*. 2018; 2: 65–71.
28. Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Пышкина Л.И. Применение альфа-липоевой кислоты у пациентов с диабетической полиневропатией. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15 (39): 56–61.
29. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Берлитион® 600 (концентрат для приготовления раствора для инфузий) // https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f34737c9-e500-400f-b36f-98e87480bc4e.
30. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Берлитион® 300 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) // https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=934481a1-2737-475b-a416-78a4d61a4cd5.
31. Косивцова О.В., Чуприна Е.Н., Строков И.А. и др. Ведение пациентов с неврологическими осложнениями сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2020; 19: 114–119.
32. Головачева В.А., Головачева А.А., Голубев В.Л., Зиновьева О.Е. Ведение пациентов с диабетической полиневропатией в условиях пандемии COVID-19. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17 (10): 20–27.
33. Cassanego G., Rodrigues P., Bauermann L.F., Trevisan G. Evaluation of the analgesic effect of α -lipoic acid in treating pain disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res.* 2022; 177: 106075.
34. Реестр разрешений на проведение клинических исследований (РКИ) по лекарственному препарату тиоктовая кислота // <https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx?PermYear=0&Qualifier=&CiPhase=&CiType=&Status=&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoId=&idCIState mentCh=&RangeOfApp=&Torg=%d1%82%d0%b8%d0%be%d0%ba%d1%82%d0%be%d0%b2%d0%b0%d1%8f+%d0%ba%d0%b8%d1%81%d0%bb%d0%be%d1%82%d0%b0&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&PatientCount=&OrgDocOut=2&NotInReg=0&All=0&PageSize=10&order=numperm&orderType=desc&pagenum=1>.
35. Agathos E., Tentolouris A., Eleftheriadou I., et al. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46 (5): 1779–1790.

Management Tactics of Diabetic Polyneuropathy Patients in the Post-COVID-19 Period

O.A. Shavlovskaya, MD, PhD, Prof.

International University of Restorative Medicine

Contact person: Olga A. Shavlovskaya, shavlovskaya@1msmu.ru

The total number of patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2) in Russia (as of 01.01.2021) was 92.5% (4.43 mln). Diabetic sensorimotor polyneuropathy (DSPN) is the most common complication and occurs in about 30% of patients with DM-2. The article discusses the DM-2 neurological symptoms, current recommendations for the examination and patients treatment and the pathogenetic therapy importance with α -lipoic acid (ALA).

The ALA therapy effectiveness has been demonstrated in a number of randomized controlled trials (RCTs) abroad and in Russia (evidence level A).

The one of ALA preparations is Berlithion®, which normalizes energy, carbohydrate and lipid metabolism, reduces blood glucose levels, improves insulin sensitivity, has a minimum of side effects. Berlithion® is available in two forms: the solution preparation concentrate for infusions (600 mg) and film-coated tablets (300 mg).

A patient clinical case (woman 52 years old) with DM-2 and DSPN is presented, whose sensitive disorders worsen 3 months after the SARS-CoV-2 infection. Persistent painful symptoms of peripheral neuropathy such as 'socks' and 'gloves' appear. The therapy with B vitamins and succinic acid preparations did not give the desired result. Berlithion® (600 mg) was prescribed intravenously № 10, followed by a transition to oral administration at a dose of 600 mg for 12 weeks. Against the background of pathogenetic therapy with Berlithion®, a clinical decrease in neuropathy symptoms was noted after 4 weeks.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, diabetic pain polyneuropathy, thioctic acid, α -lipoic acid, Berlithion

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)

Реклама



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



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

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





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

Роль дапаглифлозина в снижении риска развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без диабета

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф., А.Н. Оранская, к.м.н.

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

Для цитирования: Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Роль дапаглифлозина в снижении риска развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без диабета. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (47): 20–26.
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-47-20-26

Распространенность нарушений углеводного обмена среди взрослого населения планеты превысила 1 млрд. Сахарный диабет выявлен у 537 млн, предиабет – у 541 млн.

За последние 15 лет расходы здравоохранения, связанные с сахарным диабетом, увеличились на 316%, приблизившись к 1 трлн долларов США. При этом 81% взрослых пациентов проживают в странах с низким и средним уровнем дохода.

Несмотря на разработанные критерии диагностики и алгоритмы лечения, в 2021 г. смертность от сахарного диабета достигла 6,7 млн человек.

Известно, что у большинства больных уже при установлении диагноза «сахарный диабет 2 типа» имеют место микро- и макрососудистые осложнения, полинейропатия, которые со временем приводят к инвалидизации и преждевременной смерти. Одним из наиболее распространенных микрососудистых осложнений сахарного диабета признана хроническая болезнь почек (ХБП). Согласно данным мировой статистики, 40% пациентов с сахарным диабетом 2 типа страдают ХБП и только 10–15% знают о наличии у себя патологии.

Дапаглифлозин ассоциируется с ранней и комплексной кардиоренальной защитой у широкой популяции пациентов. Препарат оказался эффективным в отношении уменьшения риска устойчивого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации, наступления терминальной стадии ХБП, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия, дапаглифлозин

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний, получившим название неинфекционной пандемии. На настоящий момент времени каждый десятый на планете страдает сахарным диабетом (СД) [1], что составляет 537 млн человек. К 2045 г. количество пациентов может увеличиться до 783 млн. Нарушение углеводного обмена имеет место у 541 млн. У большинства из них при неправильном питании и сниженной физической активности разовьется СД. Согласно заявлению экспертов Международной диабетической федерации, в 2021 г. СД стал одной

из глобальных и стремительно нарастающих проблем здравоохранения [2]. Так, за последние 15 лет расходы здравоохранения, связанные с СД, увеличились на 316%, приблизившись к 1 трлн долларов США. При этом 81% взрослых пациентов с диабетом проживают в странах с низким и средним уровнем дохода.

Несмотря на существующие алгоритмы диагностики и лечения СД, в 2021 г. смертность в данной популяции составила 6,7 млн человек [2].

Развитие СД 2 типа характеризуется медленным, постепенным и плавным началом. Довольно длительное



время организм справляется с умеренной гипергликемией. Сначала это происходит за счет компенсаторной гиперсекреции инсулина на фоне инсулинорезистентности. Прогрессирование заболевания приводит к апоптозу β -клеток, истощению инсулярного аппарата и развитию гипергликемии. Формирующиеся дефекты β -клетки частично обратимы при ранней интенсивной терапии – в первые четыре года от манифестации СД [3]. Отсутствие жалоб в этот период является одной из причин поздней диагностики заболевания. Так, диагноз устанавливается в среднем на пять – десять лет позже дебюта СД [4].

В настоящее время известно, что чем выше уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), тем выше риск развития СД. При уровне HbA1c 6,0–6,5% диабет развивается в 20 раз чаще, чем при уровне менее 5,0% [5]. Именно поэтому всем лицам группы риска (ожирение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, возраст старше 45 лет и др.) необходимо регулярно определять HbA1c.

Большинство пациентов уже в момент постановки диагноза СД 2 типа имеют микро- и макрососудистые осложнения, полинейропатию, которые со временем приводят к инвалидизации и преждевременной смерти [6].

Одним из наиболее распространенных микрососудистых осложнений СД признана хроническая болезнь почек (ХБП). Согласно данным Федерального регистра СД на 1 января 2021 г., она встречается у 18% пациентов [7]. Данные мировой статистики свидетельствуют о том, что 40% пациентов с СД 2 типа страдают ХБП [8], однако только 10–15% из них знают о своем заболевании [9].

Механизмы развития хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа

Этиология и патогенез ХБП при СД 2 типа имеют сложный механизм, включающий артериальную гипертензию, нарушение липидного и пуринового обмена, ожирение, сердечную недостаточность на фоне хронической гипергликемии. Гломерулонефрит, рефлюкс-нефропатия, поликистозная болезнь почек, ишемическая нефропатия (двусторонний стеноз почечной артерии, холестериновая эмболия сосудов почек), артериолонефросклероз, преимущественно на фоне артериальной гипертензии, необратимые изменения почечной ткани после перенесенного острого почечного повреждения вследствие воздействия рентген-контрастного средства, на фоне септического состояния и ряд других факторов являются наиболее частыми причинами развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) у пациентов с СД 2 типа [10].

Анализ данных почечного регистра США показал, что в 2019 г. в структуре диализной популяции 46,6% приходилось на больных СД, получавших программный диализ, 38,4% – перитонеальный [11].

Таким образом, СД является самой частой причиной развития терминальной стадии ХБП, требующей применения методов заместительной почечной терапии.

Риск смерти от любой причины резко увеличивается при прогрессировании ХБП у пациентов с СД [12], а также у лиц без СД при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и повышении соотношения «альбумин/креатинин» мочи [13].

В настоящее время ХБП признана наднормозологическим понятием и определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющееся более трех месяцев и имеющее последствия для здоровья [14]. Диабетическая нефропатия, модулируемая генетическими факторами, развивается в результате воздействия метаболических (гипергликемия, дислипидемия, нарушение пуринового обмена) и гемодинамических (артериальная гипертензия, внутриклубочковая гипертензия) факторов на почечную микроциркуляцию [6].

Стадия почечной патологии оценивается по СКФ, отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе неэкскреторных функций, и уровню альбумина [15].

Предпочтительными маркерами ХБП являются соотношение «альбумин/креатинин» или уровень креатинина в разовой порции мочи и рСКФ (табл. 1 и 2) [16]. Преходящее повышение экскреции альбумина с мочой выявляется при значительной гипергликемии, интенсивной физической нагрузке, высокобелковом питании, лихорадке, менструации.

Референтными (клиренсовыми) методами СКФ определяется при беременности, морбидном ожирении (индекс массы тела ≥ 40 кг/м²), дефиците массы тела (индекс массы тела ≤ 15 кг/м²), вегетарианстве, миодистрофии, паралигии, квадриплегии, нестандартных размерах тела (ампутированные конечности), остром почечном повреждении, почечном трансплантате, назначении нефротоксичных препаратов, определении начала заместительной почечной терапии [15].

Таблица 1. Стадии ХБП в зависимости от СКФ

Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Описание	Стадия
≥ 90	Высокая и оптимальная	C1
60–89	Незначительно сниженная	C2
45–59	Умеренно сниженная	C3a
30–44	Существенно сниженная	C3b
15–29	Резко сниженная	C4
< 15	Терминальная почечная недостаточность	C5

Таблица 2. Категория ХБП в зависимости от уровня альбумина

Категория	Альбумин/креатинин		Скорость экскреции альбумина с мочой, мг/24 ч	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	< 3	< 30	< 30	Норма или незначительно повышенная
A2	3–30	30–300	30–300	Умеренно повышенная
A3	> 30	> 300	> 300	Значительно повышенная



Несмотря на четкие критерии диагностики, процент недиагностированной ХБП у пациентов с СД остается очень высоким. Так, ХБП С1–2 остается недиагностированной у 96,6% больных, ХБП С3 – у 82%, ХБП С4–5 – у 46,7% [17, 18]. Именно поэтому в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2021 г. даны рекомендации по скринингу ХБП.

Ежегодная оценка альбуминурии (соотношение «альбумин/креатинин» в разовой порции мочи) и расчет СКФ проводятся:

- у пациентов с СД 1 типа с длительностью заболевания пять лет и более;
- у всех пациентов с СД 2 типа;
- у детей начиная с 11 лет при длительности СД более двух лет;
- у всех пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией.

С учетом вариабельности повышенная альбуминурия подтверждается результатами двух положительных тестов в течение трех периодов от трех до шести месяцев [14].

Фармакологическая нефропротекция

В настоящее время лечение СД направлено на предотвращение развития его осложнений и улучшение качества жизни пациентов.

Особенностью современной диабетологии является персонализированный, пациентоориентированный подход к терапии [19]. Учитываются не только возможности развития гипогликемии, прибавки массы тела на фоне приема препаратов, но и наличие признаков или факторов высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности, диабетической нефропатии (ХБП). Препарат подбирают с учетом гликемического контроля (стартовой гликемии, уровня HbA1c), необходимости контроля веса (при избыточной массе тела или ожирении), способности управлять сердечно-сосудистыми рисками, а также кардиоренопротективных и органопротективных свойств.

Золотым стандартом фармакологической нефропротекции у пациентов с СД 2 типа являются препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы AT1-рецепторов (БРА)) воздействуют на классические патогенетические механизмы поражения почек – системную и внутрипочечную гипертензию [20].

С 2014 г. в клиническую практику были введены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2).

В норме почки фильтруют и реабсорбируют около 180 г глюкозы в сутки, которая практически полностью реабсорбируется с помощью НГЛТ в проксимальных извитых канальцах [21].

Основную роль в почечной реабсорбции глюкозы играет НГЛТ-2, который является высокоаффинным мощным транспортером. Он представлен в сегментах

S1 и S2 проксимального извитого канальца нефрона и опосредует 90% реабсорбции почечной глюкозы из первичного клубочкового фильтрата. НГЛТ-1 локализуется в S3-сегменте проксимального почечного канальца и отвечает за реабсорбцию 10% глюкозы [22].

В эпителиальных клетках почечных канальцев молекулы глюкозы связываются глюкозными транспортерами (ГЛЮТ) и с помощью пассивного транспорта выделяются в кровь. При участии Na^+/K^+ -АТФазы реабсорбированные ионы натрия переносятся через базолатеральную мембрану из внутриклеточного пространства эпителиоцита в просвет сосуда в обмен на ионы K [23].

На экспериментальных моделях показано, что в условиях гипергликемии количество НГЛТ-1, НГЛТ-2 и ГЛЮТ увеличивается [24]. Кроме того, при СД 2 типа в проксимальных почечных канальцах повышается резорбтивный потенциал для молекул глюкозы. Так, в норме он составляет 10,0–11,0 ммоль/л, при СД – увеличивается на 2,2 ммоль/л (40 мг/дл), что является одним из механизмов развития гипергликемии [25].

Благодаря высокоселективному связыванию с соответствующим белком-переносчиком глюкозы ингибиторы НГЛТ-2 блокируют ее реабсорбцию в проксимальных извитых канальцах почек, усиливая глюкозурию у пациентов с СД [26].

На фоне гипергликемии одновременно увеличивается реабсорбция Na и уменьшается его доставка к плотному пятну, что приводит к вазодилатации афферентных артериол и формированию внутриклубочковой гипертензии. Ингибирование НГЛТ-2 снижает гиперфильтрацию через восстановление тубуло-гломерулярной обратной связи [27].

Индуцированная иНГЛТ-2 глюкозурия оказывает влияние на уровень HbA1c, массу тела и артериальное давление [28].

Ингибиторы НГЛТ-2 также способны улучшать функцию β -клеток и чувствительность мышечной ткани к инсулину, таким образом опосредованно снижая глюкозотоксичность [29].

Действие ингибиторов НГЛТ-2 является инсулин-независимым и становится минимальным при гликемии менее 5,0 ммоль/л, что уменьшает риск развития гипогликемий. Это позволяет применять препараты данной группы на любой стадии СД 2 типа [30].

Результаты крупных рандомизированных клинических исследований продемонстрировали способность иНГЛТ-2 не только обеспечивать гликемический контроль, но и снижать частоту неблагоприятных почечных исходов у пациентов с СД 2 типа.

Именно поэтому в зарубежных клинических рекомендациях иНГЛТ-2 рассматриваются как приоритетная терапия у пациентов с СД 2 типа и ХБП [19, 31, 32].

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин является первым представителем иНГЛТ-2 [33]. Установлено, что через 24 недели приема препарата уровень HbA1c снижался на 0,89%



от исходного [34], систолическое артериальное давление – на 5,1 мм рт. ст. [35], масса тела – почти на 3 кг [36, 37].

Выявлено также специфическое влияние дапаглифлозина на почки: к 12-й неделе – снижение альбуминурии на 33% (в дополнение к иАПФ/БРА), до четырех лет – стабильность рСКФ [38, 39].

При метаанализе результатов 12 плацебо-контролируемых исследований продолжительностью от 12 до 104 недель было установлено, что на фоне приема дапаглифлозина в комбинации с метформином, глимепиридом, пиоглитазоном, ситаглиптином или инсулином скорректированный средний уровень HbA1c уменьшился на 0,52% от исходного (при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,45–0,60; $p < 0,001$) [40]. Эффективность препарата не зависела от уровня гликированного гемоглобина [41, 42].

Наибольшая динамика массы тела была отмечена у получавших комбинированную терапию дапаглифлозином и производными сульфонилмочевины [33]. На протяжении 208 недель сохранялось снижение массы тела на 3,65 кг, достигнутое при терапии дапаглифлозином в сочетании с метформином [39].

J. Volinder и соавт. с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии исследовали жировую ткань пациентов с СД 2 типа, получавших комбинацию метформина и дапаглифлозина. Через 24 недели окружность талии уменьшилась на 2,5 см, через 102 недели – на 5,0 см по сравнению с исходными значениями. На 102-й неделе жировая масса тела уменьшилась на 2,8 кг [42, 43].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 средняя продолжительность наблюдения на терапии дапаглифлозином составила 4,2 года. У большинства пациентов почечная функция была сохранена. Терапия дапаглифлозином ассоциировалась со снижением на 47% риска достижения первичной комбинированной конечной точки, включая снижение рСКФ на 40% и более (менее чем 60 мл/мин/1,73 м²), или развитие терминальной стадии почечной недостаточности (диализ в течение 90 дней и более, стойкое снижение рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² или трансплантация почки), или почечную смерть (относительный риск (ОР) 0,53 (95% ДИ 0,43–0,66); $p < 0,001$). Частота их развития в группах лечения и контроля уменьшилась до 1,5 и 2,8%, или 3,7 и 7,0 случая на 1000 пациенто-год. Самостоятельный риск развития терминальной стадии почечной недостаточности или почечной смерти был ниже у получавших дапаглифлозин – 0,1 против 0,3% соответственно (ОР 0,41 (95% ДИ 0,20–0,82); $p = 0,012$) [44].

DAPA-CKD – первое международное многоцентровое с управляемыми событиями рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, направленное на изучение/оценку дапаглифлозина у пациентов с ХБП как с СД 2 типа, так и без СД 2 типа. Медиана периода наблюдения составила 2,4 года [38]. Дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут добавляли к стандартной терапии стабильно максимально переносимыми

дозами иАПФ или БРА. Первичная конечная точка определена как сочетание стойкого снижения рСКФ на $\geq 50\%$, ТПН (необходимость поддерживающего диализа (перитонеального или гемодиализа) в течение не менее 28 дней или трансплантации почки или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² в течение не менее 28 дней), почечной или сердечно-сосудистой смерти. Почечная смерть – смерть из-за ТПН, когда диализ был намеренно прекращен по какой-либо причине. Вторичные конечные точки включали стойкое снижение рСКФ $\geq 50\%$, ТПН или почечную смерть, комбинацию смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по поводу сердечной недостаточности, или смерть от всех причин [45]. Безопасность терапии оценивали по серьезным нежелательным явлениям и нежелательным явлениям, приведшим к преждевременному прекращению приема исследуемого препарата, прерыванию его приема или снижению дозы. Нежелательными явлениями считались снижение объем циркулирующей крови, почечные нарушения, гипогликемия, переломы, потенциальный диабетический кетоацидоз и ампутации.

Исследование DAPA-CKD было прекращено досрочно по рекомендации Комитета по мониторингу данных из-за 408 событий достижения первичной конечной точки (60% запланированных событий).

По сообщению исследователей, в общей популяции ($n = 4304$) наиболее частыми причинами ХБП были диабетическая нефропатия (58,3%), за которой следовали ишемическая/гипертоническая нефропатия (16,0%) и хронический гломерулонефрит (16,1%) (табл. 3). В группе с СД 2 типа ($n = 2906$) наиболее частой причиной ХБП была диабетическая нефропатия (86,4%). Помимо диабетической нефропатии частыми причинами ХБП были ишемическая/гипертоническая нефропатия (6,9%) и хронический гломерулонефрит (3,3%, из них 1,3% приходилось на IgA-нефропатию). В группе без СД 2 типа ($n = 1398$) среди частых причин ХБП указаны хронический гломерулонефрит – 42,8%, из них 16,6% IgA-нефропатия, и ишемическая/гипер-

Таблица 3. Этиология ХБП на основании данных исследования DAPA-CKD, % случаев

Причина ХБП	Общая популяция (n = 4304)	Популяция с СД 2 типа (n = 2906)	Популяция без СД (n = 1398)
Хронический гломерулонефрит:	16,1	3,3	42,8
■ IgA-нефропатия	6,3	1,3	16,6
■ фокальный сегментарный гломерулосклероз	2,7	0,8	6,7
■ мембранозная нефропатия	1,0	0,3	2,4
■ болезнь минимальных изменений	0,3	0,1	0,6
■ другое	5,9%	0,9	16,5
Ишемическая/гипертоническая нефропатия	16,0	6,9	34,8
Диабетическая нефропатия	58,3	86,4	–



тензивная нефропатия – 34,8%. Причина ХБП считалась неизвестной у 11,9% пациентов без СД 2 типа [46]. Анализ результатов исследования показал снижение риска достижения первичной комбинированной конечной точки при приеме дапаглифлозина по сравнению с применением плацебо на 39% – 197 против 312 событий (ОР 0,61 (95% ДИ 0,51–0,72); $p = 0,000000028$), вторичной почечной комбинированной конечной точки на 44% – 142 против 243 событий (ОР 0,56 (95% ДИ 0,45–0,68); $p = 0,000000018$). На фоне терапии дапаглифлозином наблюдалось снижение риска поисковой конечной точки на 34% – 71 против 103 событий (ОР 0,66 (95% ДИ 0,49–0,90); $p = 0,0072$), комбинированной конечной точки на 29% – 100 против 138 (ОР 0,71 (95% ДИ 0,55–0,92); $p = 0,0089$). При применении дапаглифлозина по сравнению с приемом плацебо отмечалось снижение риска смерти от всех причин на 31% – 101 против 146 случаев (ОР 0,69 (95% ДИ 0,53–0,88); $p = 0,0035$) [47].

Дапаглифлозин продемонстрировал хороший профиль переносимости. Так, прием плацебо прекращали чаще, чем использование дапаглифлозина, – 309 против 274 случаев, в том числе из-за нежелательных явлений – 123 против 118 случаев. Любые нежелательные явления регистрировались в 729 против 633 случаев соответственно.

Развития кетоацидоза на фоне приема дапаглифлозина не зарегистрировано.

Гипогликемия в группе плацебо зафиксирована в 1,3% случаев, в группе дапаглифлозина – в 0,7%.

В группах плацебо и дапаглифлозина нежелательные явления со стороны почек зафиксированы у 8,7 и 7,2% пациентов соответственно, ампутации – у 1,8 и 1,6%.

Обращает внимание большая частота встречаемости снижения объема циркулирующей крови, а также серьезных нежелательных явлений снижения объема циркулирующей крови у принимавших дапаглифлозин – 127 (5,9%) против 90 (4,2%) и 22 (1,0%) против 18 (0,8%) соответственно. Можно предположить, что пациенты недостаточно принимали жидкость в период лечения. Поэтому в рутинной клинической практике следует делать акцент на необходимости употребления достаточного количества жидкости при приеме иНГЛТ-2.

В группе дапаглифлозина в отличие от группы плацебо также выявлен повышенный риск переломов – 85 (4,0%) против 69 (3,2%) [47].

Таким образом, дапаглифлозин обладает мощным ренопротективным действием и рекомендован для применения у взрослых (старше 18 лет) пациентов с СД 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям. Он может назначаться в виде монотерапии при непереносимости метформина или в виде комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (в том числе в комбинации с метформином), агонистом рецепторов глюкагоноподобного полипептида 1 эксенатидом пролонгированного действия в комбинации с метформином, препаратами инсулина (в том числе в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) в отсутствие адекватного гликемического контроля на данной терапии, стартовой комбинированной терапии с метформином для улучшения гликемического контроля.

Дапаглифлозин является единственным зарегистрированным на территории Российской Федерации препаратом из группы иНГЛТ-2 с показанием к применению при ХБП у взрослых пациентов с вероятностью ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности [48].

Дапаглифлозин (препарат Форсига) обладает кардиопротективным эффектом, поэтому рекомендован больным СД 2 типа с установленным сердечно-сосудистым заболеванием или двумя и более факторами риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет, у женщин ≥ 60 лет и не менее одного из таких факторов, как дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Взрослым пациентам без диабета при хронической сердечной недостаточности второго – четвертого функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации со сниженной фракцией выброса препарат показан для снижения риска сердечной смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Дапаглифлозин необходимо рекомендовать с целью нефро- и кардиопротекции вне зависимости от уровня гликемии [41, 42].

Литература

1. <https://diabetesatlas.org/>.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, 2021.
3. Stein C.M., Kramer C.K., Zinman B., et al. Clinical predictors and time course of the improvement in β -cell function with short-term intensive insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2015; 32 (5): 645–652.
4. Kahn S.E. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (9): 4047–4058.
5. Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F., et al. A A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2010; 33 (7): 1665–1673.



6. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221.
8. Xie Y., Bowe B., Mokdad A.H., et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018; 94 (3): 567–581.
9. Ravera M., Noverasco G., Weiss U., et al. CKD awareness and blood pressure control in the primary care hypertensive population. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 57 (1): 71–77.
10. Prakash J. Non-diabetic renal disease (NDRD) in patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 DM). *J. Assoc. Physicians India.* 2013; 61 (3): 194–199.
11. US Renal Data System 2019 Annual Data Report. Epidemiology of kidney disease in the United States // <https://www.usrds.org/media/2371/2019-executive-summary.pdf>.
12. Go A., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296–1305.
13. Fox C.S., Matsushita K., Woodward M., et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012; 380 (9854): 1662–1673.
14. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021.
15. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов, 2020.
16. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* [Internet]. 2013; 3 (1): 1–150.
17. Boonman-de Winter L.J.M., Rutten F.H., Cramer M.J.M., et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012; 55 (8): 2154–2162.
18. Szczech L.A., Stewart R.C., Su H.L., et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-CKD Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease). *PLoS One.* 2014; 9 (11): e110535.
19. Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022; 45 (11): 2753–2786.
20. Мартынов С.А., Шамхалова М.Ш. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (5): 16–23.
21. Ушкалова Е.А. Новый класс антидиабетических препаратов – ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров. *Фарматека.* 2013; 16: 33–36.
22. Плахотняя В.М., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е. Натрий-глюкозный котранспортер 1: роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и других заболеваний и потенциальная мишень для терапевтического воздействия. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (2): 42–54.
23. Шварц В.Я. Новый принцип лечения сахарного диабета 2-го типа путем стимуляции глюкозурии. *Проблемы эндокринологии.* 2012; 4: 54–57.
24. Freitas H.S., Anhe G.F., Melo K.F., et al. Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology.* 2008; 149 (2): 717–724.
25. Halimi S., Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab.* 2014; 40 (6 Suppl. 1): S28–S34.
26. Nair S., Wilding J.P. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (1): 34–42.
27. Cherney D.Z.I., Perkins B.A., Soleymanlou N., et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014; 129 (5): 587–597.
28. Lee S. Update on SGLT2 inhibitors-new data released at the American Diabetes Association. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2017; 16 (3): 93–95.
29. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S., et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (2): 499–508.
30. Scheen A. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment. *Drugs.* 2015; 75 (1): 33–59.
31. De Boer I.H., Khunti K., Sadusky T., et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022; 45 (12): 3075–3090. https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1.
32. Narendran P., Saeed M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: a review of the literature. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 2493–2505.
33. Ferrannini E., Ramos S.J., Salsali A., et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care.* 2010; 33 (10): 2217–2224.



35. Bailey C.J., Gross J.L., Pieters A., et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 375 (9733): 2223–2233.
36. Sugiyama S., Jinnouchi H., Kurinami N., et al. Dapagliflozin reduces fat mass without affecting muscle mass in type 2 diabetes. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018; 25 (6): 467–476.
37. Henry R.R., Murray A.V., Marmolejo M.H., et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int. J. Clin. Pract.* 2012; 66 (5): 446–456.
38. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R., et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (15): 1436–1446.
39. Del Prato S., Nauck M., Durán-García S., et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17 (6): 581–590.
40. Persson F., Rossing P., Vart P., et al. Efficacy and safety of dapagliflozin by baseline glycaemic status: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Diabetes Care.* 2021; 44 (8): 1894–1897.
41. Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N., et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (1): 22–31.
42. Bolinder J., Ljunggren O., Johansson L., et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16 (2): 159–169.
43. Bolinder J., Ljunggren O., Kullberg J., et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (3): 1020–1031.
44. Mosenzon O., Wiviott S.D., Cahn A., et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (8): 606–617.
45. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Chertow G.M., et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35 (2): 274–282.
46. Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Batiushin M., et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35 (10): 1700–1711.
47. Heerspink H.J.L. DAPA-CKD: Dapagliflozin improves CKD survival ± diabetes // <https://conferences.medicom-publishers.com/specialisation/cardiology/dapa-ckd-dapagliflozin-improves-ckd-survival-%c2%b1-diabetes/>.
48. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига. ЛП-002596 от 01.10.2021.

The Role of Dapagliflozin in Reducing the Risk of Developing End-Stage Renal Failure in Patients with Type 2 Diabetes and Without Diabetes

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof., A.N. Oranskaya, PhD

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

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

The prevalence of carbohydrate metabolism disorders among the adult population of the planet has exceeded 1 bln people, of which 537 mln have overt diabetes mellitus and 541 mln have prediabetes.

Health care costs associated with diabetes have increased by 316% over the past 15 years, approaching \$1 trln.

With 81% of adults with diabetes living in low- and middle-income countries.

Despite the developed criteria for diagnosing and treating diabetes, the death rate in 2021 was 6.7 mln.

Most patients, already at the time of diagnosis of type 2 diabetes, have micro- and macrovascular complications, polyneuropathy, which eventually lead to disability and premature death. Chronic kidney disease (CKD) is recognized as one of the most common microvascular complications of diabetes mellitus. According to world statistics, 40% of patients with type 2 diabetes have CKD and only 10–15% of patients with CKD are aware of their disease.

Dapagliflozin has early and comprehensive cardio-renal protection in a broad patient population. The drug was effective in reducing the risk of a sustained decline in estimated glomerular filtration rate, the onset of end-stage renal failure, death from cardiovascular disease, and hospitalization for heart failure.

Key words: *diabetes mellitus, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, albuminuria, dapagliflozin.*



СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

Форсига® – единственный сахароснижающий препарат, показавший комплексную кардио-ренальную защиту* у пациентов с СД 2 типа с двумя и более факторами СС риска¹⁻⁴

ФОРСИГА, 10 мг (далагиплизон). Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер ЛП-002596. Торговое название: Форсига (FORXIGA). Международное непатентованное название: далагиплизон. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистом рецепторов глюкококортикоидной полилиптаза-1 (ГПП-1) экстендом пролонгированного действия в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска* для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. * возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность II-III функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания. Гиперчувствительность или наличие в анамнезе анафилактического шока к далагиплизону или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м² (до начала терапии). Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа. Последствия непереносимости лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности далагиплизона в данной возрастной популяции). С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышение показателя гематокрита. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение далагиплизона в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия далагиплизонем должна быть прекращена. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли далагиплизон и/или его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Далагиплизон противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. СД2. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), агонистом рецепторов ГПП-1 – экстендом пролонгированного действия, в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). Целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформин: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Побочное действие. Профиль безопасности далагиплизона оценен в клинических исследованиях безопасности и эффективности далагиплизона при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период постстратификационного наблюдения. Профиль безопасности далагиплизона по изучаемым в исследованиях показателям был сопоставим. Тяжелая гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии далагиплизонем нежелательные реакции распределены по системно-органам классам с указанием частоты возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неучтенной частоты (невозможно оценить по сравнению с данными). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто* – вульвовагинальный баланит и связанные с ним генитальные инфекции¹; инфекция мочевыводящих путей²; нечасто* – вульвовагинальный зуд, трихомонадные инфекции; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурью).³ Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином)⁴; нечасто* – снижение ОДЖ⁵; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2)⁶. Нарушения со стороны нервной системы: часто* – головноекружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто* – запор, суевозраст у новорожденных. Часто* – тошнота; очень редко – анорексия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто* – сыпь; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто* – боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто* – дисурия, полиурия⁷; нечасто* – никтурия. Лабораторные и инструментальные данные: часто* – дислипидемия⁸; повышение значения гематокрита⁹; снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии¹⁰; нечасто* – повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.¹¹ Представлены данные исследования препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. * См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. ¹ Вульвовагинальный баланит и связанные с ним генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предопределенные термины: вульвовагинальную грибковую инфекцию, вагинальную инфекцию, баланит, грибковую инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинальный кандидоз, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов у мужчины, инфекцию половых органов у женщины, инфекцию полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы. ² Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предопределенные термины: перичестные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простаты. ³ Снижение ОДЖ включает, например, следующие заранее определенные предопределенные термины: обезвоживание, гиповolemия, артериальная гипотензия. ⁴ Полиурия включает предопределенные термины: полиурия, полиурия и увеличение диуреза. ⁵ Среднее изменение значения гематокрита от исходных значений составило 2,20% в группе далагиплизона 10 мг по сравнению с -4,33% в группе плацебо. Значения гематокрита $> 55\%$ отмечены у 1,3% пациентов, получавших далагиплизон 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. ⁶ Средние изменения следующих показателей в процентах от исходных значений в группе далагиплизона 10 мг и в группе плацебо, соответственно, составили: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин ЛПВП 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин ЛПНП 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с 0,7%. Отмечено на основании данных DECODE. Частота изменения на основании показателя. НР отмечены при постстратификационном наблюдении. Сыпь включает следующие предопределенные термины: перичестные в порядке убывания частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулезная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и активных контроле клинических исследований (группа, получавшая далагиплизон: n=5936, контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших далагиплизон (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты «часто». ⁷ Отмечены у $\geq 2\%$ пациентов, принимавших далагиплизон в дозе 10 мг, и на $\geq 1\%$ чаще, чем в группе плацебо. ⁸ Отмечены у $\geq 0,1\%$ пациентов и на $\geq 0,1\%$ чаще и большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе далагиплизона 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП – 002596 от 21.08.2014 г. Номер одобрения FOR-RU-14991. Дата одобрения – 11.16.2022. Дата истечения – 11.16.2024.

СД – сахарный диабет, СС – сердечно-сосудистый, ПН – терминальная почечная недостаточность, ГН – госпитализация по причине сердечной недостаточности.
* Под «кардио-ренальной защитой» подразумевается снижение риска СН и комбинированной «почечной» конечной точки: ухудшение функции почек, ДПП или почечная смерть у пациентов с СД2 и ≥ 2 факторами СС-риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение).
1. Wvitt SD et al. N Engl J Med 2019; 380:343-357.
2. Mosenzon O et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):606-617.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 г.
4. Zelniker TA, Wvitt SD, Raz L et al. Lancet. 2019 Jun 5;393(10166):31-39. Supplement to: Zelniker TA, Wvitt SD, Raz L, et al. Lancet 2018; published online Nov 10.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеется противопоказание.
Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Форсига® (далагиплизон).
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКБ», 30 этаж
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-mosru.ru
FOR-RU-15162. Дата одобрения: 29.11.2022. Дата истечения: 29.11.2024.

Реклама

Терапия метформином от дебюта до ремиссии сахарного диабета 2 типа

Е.А. Шестакова, д.м.н., И.А. Складник, к.м.н.

Адрес для переписки: Екатерина Алексеевна Шестакова, shestakova.ekaterina@endocrincntr.ru

Для цитирования: Шестакова Е.А., Складник И.А. Терапия метформином от дебюта до ремиссии сахарного диабета 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (47): 28–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-47-28-32

С момента открытия метформина прошел уже век. В настоящее время этот препарат является одним из наиболее изученных не только в области диабетологии, но и в области внутренней медицины.

В течение нескольких десятилетий метформин остается препаратом номер один в терапии пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. В различных клинических рекомендациях определена его лидирующая роль как стартового препарата при СД 2 типа и как основы для будущих комбинаций сахароснижающих препаратов.

В последние годы в связи с появлением хирургических методов лечения стало возможным достижение ремиссии СД 2 типа.

В статье обсуждаются последние версии руководств российских и международных эндокринологических, кардиологических, нефрологических обществ, а также данные о роли метформина в качестве патогенетически обусловленной терапии после бариатрических вмешательств.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метформин, сахароснижающие препараты, ремиссия сахарного диабета, бариатрическая хирургия

История метформина насчитывает уже 100 лет [1]. В терапевтических целях вещество применяется с 1957 г., когда был доказан его сахароснижающий эффект [2]. Широкое использование метформина началось с 1998 г., когда были опубликованы результаты исследования UKPDS [3]. С тех пор метформин остается препаратом первой линии терапии сахарного диабета (СД) 2 типа [4, 5].

Метформин является одним из наиболее изученных препаратов. Помимо собственных исследований метформина он применялся в качестве препарата сравнения или препарата фоновой терапии для каждой новой сахароснижающей молекулы.

В настоящий момент времени на фармацевтическом рынке представлены две формы метформи-

на – обычного и пролонгированного высвобождения. Эффективность монотерапии обеими формами оценивалась в метаанализе 2021 г. Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимости эффекта метформина обычного и пролонгированного высвобождения в отношении коррекции уровня глюкозы плазмы натощак, а также уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [6]. Между указанными формами метформина не отмечено различий по влиянию на массу тела и частоте развития нежелательных явлений. Однако метформин пролонгированного высвобождения превосходил метформин обычного высвобождения в снижении уровня липопротеинов низкой плотности.

Простота применения, стойкий сахароснижающий эффект, благоприятный профиль безопас-



ности и отсутствие гипогликемий в течение длительного времени обеспечивали метформину первое место в терапии СД 2 типа.

В 2011 г. из российских клинических рекомендаций было исключено указание на возможность изменения образа жизни как самостоятельного вида лечения СД 2 типа [7]. С того момента метформин обозначен как стартовый препарат для всех пациентов, не имеющих противопоказаний для его применения.

Лидирующая позиция метформина не оспаривалась до 2019 г., когда после опубликования результатов исследований ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2 (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), касающихся их кардиопротективных эффектов, в рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по лечению диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) было предложено для ряда пациентов начинать терапию именно с иНГЛТ-2 или арГПП-1 [8]. Показания к старту лечения с метформина сузились до группы пациентов с СД 2 типа и избыточной массой тела или умеренным сердечно-сосудистым риском. Лицам без исходной сахароснижающей терапии и с атеросклеротическими ССЗ, высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском было рекомендовано сразу назначать иНГЛТ-2 или арГПП-1. Спорность данной рекомендации заключалась в том, что в исследованиях иНГЛТ-2 и арГПП-1 большинство пациентов получали исходную терапию метформином, поэтому положительные эффекты новых классов сахароснижающих препаратов в отношении сердечно-сосудистого риска, скорее всего, были продемонстрированы для комбинации с метформином, но не для монотерапии.

Несмотря на дискуссии кардиологов в отношении выбора стартового сахароснижающего препарата для пациентов с СД 2 типа, российские и зарубежные эндокринологи в рекомендациях 2021 и 2022 гг. указывают метформин в качестве препарата первой линии. Так, в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2021 г. обозначено, что метформин является приоритетным для инициации лечения и основой любой комбинации сахароснижающих средств для большинства пациентов [4].

В обновленных совместных рекомендациях Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) 2022 г. старт терапии зависит от доминирующей цели лечения, каковыми могут быть профилактика кардиоренальных событий или достижение контроля гликемии [5]. Для сни-

жения риска прогрессирования ССЗ или хронической болезни почек (ХБП) обязательным является назначение арГПП-1 или иНГЛТ-2 с доказанной кардиоренальной эффективностью. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) рекомендованы иНГЛТ-2. В отсутствие контроля гликемии на фоне приема арГПП-1/иНГЛТ-2 проводится дальнейшая интенсификация сахароснижающей терапии. Если ключевой потребностью является гликемический контроль, то, согласно рекомендациям ADA/EASD, метформин остается основным препаратом, однако могут быть рассмотрены и альтернативные подходы.

Особенностью рекомендаций ADA/EASD 2022 г. является фокус на контроль массы тела у пациентов с СД 2 типа. При этом предлагаются разные подходы к снижению массы тела – начиная с изменения образа жизни, применения препаратов, зарегистрированных для лечения ожирения, и заканчивая метаболической хирургией. Кроме того, в этом документе все сахароснижающие препараты ранжируются как по эффективности контроля гликемии, так и по влиянию на массу тела.

В рекомендациях ESC по профилактике ССЗ 2021 г. метформин показан в качестве препарата первой линии пациентам без атеросклеротических ССЗ, ХБП или ХСН (уровень доказательств IB) [9]. В руководстве Международного консорциума по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO), посвященном терапии сахарного диабета при ХБП, рекомендовано использовать начальную комбинацию метформина и иНГЛТ-2 с учетом коррекции дозы метформина при скорости клубочковой фильтрации от 30 до 45 мл/мин/1,73 м² [10].

Таким образом, ключевые научные общества солидарны в отношении первостепенной роли метформина или его комбинаций у большинства пациентов.

Метформин можно сочетать с разными классами сахароснижающих препаратов [4], поэтому он является базовым для интенсификации терапии СД 2 типа. На сегодняшний день разработано много фиксированных комбинаций, позволяющих улучшить приверженность пациентов лечению.

Необходимо отметить, что метформин может назначаться не только с пероральными, но и с инъекционными сахароснижающими препаратами. В комбинации с арГПП-1 он обеспечивает синергизм патогенетического действия посредством снижения инсулинорезистентности (ИР), а арГПП-1 восстанавливает секрецию инсулина за счет инкретинового эффекта.

Оправданно также применение метформина с инсулином. Согласно Кокрановскому обзору 2016 г., посвященному оценке эффективности

Таблица 1. Характеристики пациентов до и после оперативного вмешательства

Показатель	До операции (n=42)	Через 1 месяц (n=36)	Через 3 месяца (n=42)	Через 6 месяцев (n=42)	Через 9 месяцев (n=40)	Через 12 месяцев (n=42)	p
ИМТ, кг/м ²	42,3 [39,0; 48,7]	37,5 [34,2; 42,2]	34,4 [32,3; 38,9] ¹	32,1 [29,5; 36,1] ^{1,2}	30,3 [28,1; 34,2] ¹⁻³	29,1 [27,2; 33,0] ¹⁻⁴	< 0,001
ОТ, см	123 [119; 133]	115 [110; 125]	110 [105; 120] ¹	105 [101; 115] ^{1,2}	102 [99; 112] ¹⁻³	100 [98; 110] ¹⁻⁴	< 0,001
Гликемия 0 минут, ммоль/л	8,48 [7,23; 10,08]	7,03 [5,98; 7,48]	5,88 [5,33; 7,56] ^{1,2}	5,38 [5,11; 5,83] ^{1,2}	5,34 [5,13; 5,61] ^{1,2}	5,19 [5,02; 5,49] ¹⁻³	< 0,001
Гликемия 120 минут в ходе ПГТТ, ммоль/л	10,44 [9,09; 14,05]	7,84 [6,71; 8,84]	6,25 [5,89; 7,56] ^{1,2}	6,13 [5,45; 7,14] ^{1,2}	5,79 [5,24; 6,32] ^{1,2}	6,09 [5,47; 6,71] ^{1,2}	< 0,001
HbA1c, %	7,90 [7,20; 8,63]	6,75 [6,10; 7,40]	6,05 [5,70; 6,33] ¹	5,60 [5,30; 5,73] ^{1,2}	5,40 [5,20; 5,50] ¹⁻³	5,40 [5,08; 5,50] ¹⁻³	< 0,001

¹ Указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до операции.

² Указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 1 месяц после операции.

³ Указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 3 месяца после операции.

⁴ Указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 6 месяцев после операции.

Примечание. Для p применен критерий Фридмана; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.

Таблица 2. Изменение структуры сахароснижающей терапии у пациентов, абс. (%)

Показатель	До операции (n=42)	Через 1 месяц (n=42)	Через 3 месяца (n=42)	Через 6 месяцев (n=42)	Через 9 месяцев (n=42)	Через 12 месяцев (n=42)
Отсутствие терапии	0 (0)	7 (16,7)	22 (52,4)	31 (73,8)	33 (78,5)	35 (83,3)
Монотерапия	11 (26,2)	22 (52,3)	16 (38,1)	9 (21,4)	7 (16,7)	5 (11,9)
Двойная комбинация	19 (45,2)	13 (31,0)	4 (9,5)	2 (4,8)	2 (4,8)	2 (4,8)
Тройная комбинация	12 (28,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

добавления пероральных сахароснижающих препаратов к инсулинотерапии, комбинация любого варианта инсулинотерапии с метформинном позволяла значимо снизить уровень HbA1c и массу тела [11].

Однако у пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии, особенно при наличии ожирения, часто возникает проблема набора массы тела вследствие увеличения дозы инсулина, что в свою очередь приводит к ухудшению компенсации углеводного обмена и дальнейшей титрации дозы инсулина. Комбинирование инсулина с пероральными сахароснижающими препаратами способно замедлить прибавку массы тела, однако не решить проблему радикально. Одним из вариантов решения может стать бариатрическая операция.

В 2017 г. в российские клинические рекомендации было введено понятие «хирургическое лечение СД 2 типа», а также впервые были указаны критерии ремиссии СД 2 типа [12]. В настоящий момент времени под ремиссией СД 2 типа понимается достижение и удержание уровня HbA1c менее 6,5% после отмены терапии (немедикаментозной, медикаментозной или хирургической) в течение как минимум трех месяцев [13]. Особый интерес представляет практика отмены сахароснижающих препаратов по достижении ремиссии СД 2 типа после бариатрических вмешательств.

Согласно результатам исследования STAMPEDE, хирургическое лечение СД 2 типа (продольная резекция желудка и гастрощунтирование) по сравнению с медикаментозными методами при

водило к значимо лучшей компенсации углеводного обмена, большему снижению массы тела, а также частичной отмене сахароснижающих препаратов [14]. Через пять лет после хирургического лечения метформин оставался наиболее часто принимаемым препаратом. Таким образом, при постепенной отмене сахароснижающих препаратов предпочтение отдавалось метформину.

Нами было проведено исследование с целью определения патогенетической основы ремиссии СД 2 типа и правильной последовательности отмены сахароснижающих препаратов после бариатрических операций. Дизайн исследования ранее был описан в других работах [15]. В исследование включали пациентов с СД 2 типа и выраженным ожирением, у которых оценивалось достижение стойкой компенсации углеводного обмена после хирургического лечения.

Исходно, через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после операции изучались основные антропометрические и лабораторные показатели, а также выраженность ИР, определяемая с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста [16]. Демографические характеристики и результаты лабораторных анализов пациентов до и после оперативного вмешательства представлены в табл. 1 в виде медианы и интерквартильного размаха (М [Q1; Q3]) [16]. Для обработки данных применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана.

Большинство пациентов достигали оптимального значения HbA1c через три – шесть месяцев

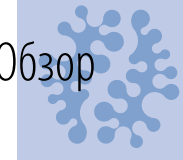


Таблица 3. Изменение препаратов в составе сахароснижающей терапии, абс. (%)

Группа препаратов	До операции (n = 42)	Через 1 месяц (n = 42)	Через 3 месяца (n = 42)	Через 6 месяцев (n = 42)	Через 9 месяцев (n = 42)	Через 12 месяцев (n = 42)
Метформин	33 (78,5)	33 (78,6)	20 (47,6)	11 (26,2)	9 (21,4)	7 (16,7)
ПСМ	16 (38,1)	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	1 (2,4)
иНГЛТ-2	13 (31,0)	4 (9,5)	3 (7,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
иДПП-4	17 (40,5)	9 (21,4)	2 (4,8)	2 (4,8)	1 (2,4)	1 (2,4)
Базальный инсулин	6 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечание: ПСМ – производные сульфонилмочевины.

после операции, что дало основание снизить число принимаемых сахароснижающих препаратов. В таблице 2 представлена динамика структуры терапии пациентов [16].

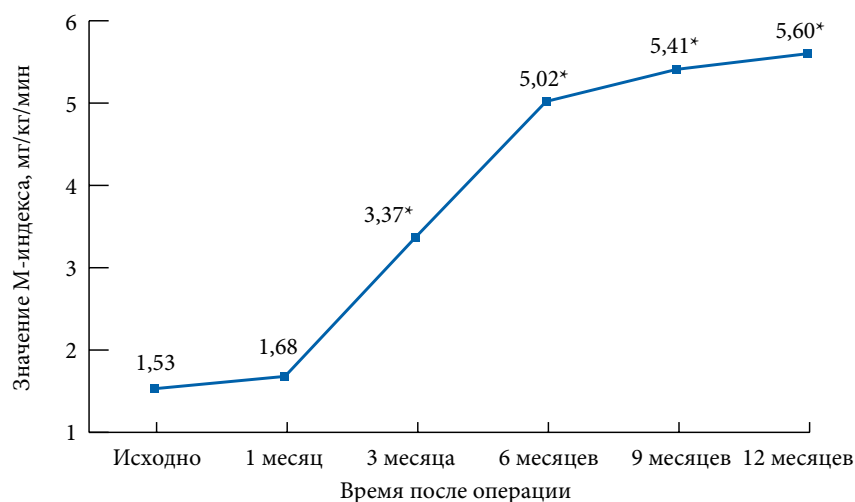
Уже через три месяца после хирургического лечения более чем у половины больных была отменена сахароснижающая терапия. Через год наблюдения таких пациентов было более 80%.

На протяжении всего периода наблюдения метформин доминировал в структуре сахароснижающей терапии и у многих пациентов был отменен в последнюю очередь (табл. 3) [16]. Это связано с тем, что, несмотря на значимое снижение массы тела, у большинства больных сохранялась ИР. Значения М-индекса, определяемого с помощью клэмп-теста и отражающего количество глюкозы в миллиграммах, поглощаемой одним килограммом массы тела в минуту, 2 и менее соответствуют тяжелой ИР, от 2 до 4 – средней степени ИР, от 4 до 6 – легкой степени ИР. М-индекс более 6 свидетельствует об отсутствии ИР.

Как видно на рисунке, через три месяца после оперативного вмешательства выраженность ИР значительно снизилась, однако в легкой степени сохранялась до окончания исследования [16]. Именно этим было обусловлено продолжение терапии метформином до стойкой компенсации углеводного обмена.

Следует отметить, что после бариатрических операций у пациентов усиливаются эндогенные инкретиновые механизмы, в связи с чем применение препаратов с инкретиновым эффектом может не привести к ожидаемому эффекту и в некоторых случаях даже способствовать развитию гипогликемических состояний. При использовании метформина после бариатрических операций вышеуказанные риски снижены. Таким образом, за столетие существования метформин не только не утратил своей актуальности, но и укрепил статус препарата первой линии терапии СД 2 типа.

К преимуществам метформина следует отнести эффективность, высокую безопасность и относительно хорошую переносимость, сочетаемость со всеми классами сахароснижающих препаратов.



*Статистически значимые различия по сравнению с точкой «До операции», $p < 0,001$.

Динамика инсулинорезистентности, определяемой по М-индексу (медианные значения)

На данный момент времени метформин представлен во всех клинических рекомендациях, затрагивающих лечение пациентов с СД 2 типа. Несмотря на хорошую изученность, препарат продолжают исследовать в новых клинических ситуациях, таких как ремиссия СД 2 типа. Положительный эффект метформина в отношении ИР позволяет использовать его максимально долго у пациентов, еще недостаточно снизивших массу тела после перенесенных бариатрических вмешательств.

От дебюта до ремиссии СД 2 типа метформин остается основой сахароснижающей терапии. ☺

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ААА-А20-120011790164-4 «Ремиссия сахарного диабета 2 типа после бариатрической хирургии: роль гормонов желудочно-кишечного тракта (инкретинов), желчных кислот и микробиоты кишечника».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Werner E.A., Bell J. CCXIV – The preparation of methylguanidine, and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. J. Chem. Soc. Trans. 1922; 121: 1790–1794.
2. Sterne J. Blood sugar-lowering effect of 1,1-dimethylbiguanide. Therapie. 1958; 13 (4): 650–659.
3. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352 (9131): 854–865.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск). Сахарный диабет. 2021; 24 (1S): 1–148.
5. Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022; 45 (11): 2753–2786.
6. Tarry-Adkins J.L., Grant I.D., Ozanne S.E., et al. Efficacy and side effect profile of different formulations of metformin: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Ther. 2021; 12 (7): 1901–1914.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск). Сахарный диабет. 2011; 14 (3s): 2–72.
8. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur. Heart J. 2020; 41 (2): 255–323.
9. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur. Heart J. 2021; 42 (34): 3227–3337.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2020; 98 (4S): S1–S115.
11. Vos R.C., van Avendonk M.J., Jansen H., et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 9 (9): CD006992.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й выпуск). Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–121.
13. Riddle M.C., Cefalu W.T., Evans P.H., et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2021; 44 (10): 2438–2444.
14. Schauer P.R., Bhatt D.L., Kirwan J.P., et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. N. Engl. J. Med. 2017; 376 (7): 641–651.
15. Скляник И.А., Шестакова Е.А., Юрасов А.В. и др. Возможность достижения нормогликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением: сравнение медикаментозного и хирургического методов лечения. Терапевтический архив. 2019; 91 (10): 34–38.
16. Скляник И.А. Ремиссия сахарного диабета 2 типа при использовании медикаментозного (лираглутид) и бариатрических методов лечения: сроки наступления, прогностические факторы, механизмы: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2020.

Metformin Therapy from the Onset to the Remission of Type 2 Diabetes Mellitus

E.A. Shestakova, MD, PhD, I.A. Sklyanik, PhD

National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Ekaterina A. Shestakova, shestakova.ekaterina@endocrincentr.ru

A century has passed since the discovery of metformin – one of the most studied drug not only in endocrinology, but also in internal medicine.

Metformin has been the first line pill for the treatment of type 2 diabetes patients. The leading role of metformin as initial therapy in type 2 diabetes and as the basis for subsequent drug combinations is defined in the clinical guidelines of various scientific societies.

Due to the spread of surgical methods for the diabetes treatment, it became possible to talk about the remission of this disease.

This article discusses the position of metformin treatment in latest guidelines of Russian and international endocrinological, cardiological, nephrological societies, as well as data on the role of metformin as a pathogenetically determined therapy after bariatric interventions.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformin, antidiabetic drugs, diabetes mellitus remission, bariatric surgery



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Профилактика пневмококковой пневмонии: диабетикам в первую очередь

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф., А.Н. Оранская, к.м.н.

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

Для цитирования: Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Профилактика пневмококковой пневмонии: диабетикам в первую очередь. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (47): 34–42.
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-47-34-42

*Эпидемиологические данные в мире в целом и в России в частности свидетельствуют о ежегодном увеличении количества пациентов со всеми типами диабета. Кроме того, согласно данным Федерального регистра сахарного диабета (СД), с 2015 г. регистрируются случаи развития СД 2 типа у детей и подростков, хотя ранее считалось, что данный тип диабета характерен только для взрослых. Из-за эпидемического темпа роста новых случаев СД относят к социально значимым неинфекционным заболеваниям. У пациентов с СД изменение иммунной системы (дефекты врожденного и адаптивного иммунитета) ассоциировано с высокой частотой развития различных инфекционных заболеваний, особенно респираторных, таких как грипп и пневмококковая инфекция. Установлено, что на фоне гипергликемии в секрете альвеол возрастает вирусная репликация, нарушается структура и функция легких, а иммунный ответ на вирус увеличивает степень и продолжительность системного воспаления. Пневмококковая инфекция, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, признается самой опасной из всех предупреждаемых с помощью вакцинации болезней. Пневмококковая 13-валентная вакцина с широким спектром покрытия серотипов разработана для защиты населения от инфекций, ассоциированных в том числе с антибиотикорезистентными штаммами возбудителя. Данная вакцина имеет ряд преимуществ: возможность применения в более широких возрастных группах (у детей от шести недель жизни до 17 лет и взрослых), а также подкожного введения пациентам с нарушениями в системе свертывания крови (гемофилия, тромбоцитопения, лечение антикоагулянтами).*

Ключевые слова: сахарный диабет 1 и 2 типов, осложнения сахарного диабета, иммунная система, макрофаг, пневмококковая пневмония, вакцины, вакцинация

Сахарный диабет (СД) – группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1]. Согласно принятой на сегодняшний день классификации, выделяют четыре типа диабета: СД 1 типа, СД 2 типа, гестационный СД и другие специфические типы. Они различаются по патогенезу и клинической картине (манифестации), однако одинаковы по характеру осложнений, за исключением гестационного СД. Сахарный диабет является заболеванием цивилизации, то есть существует на протяжении всей истории человечества.

Первое упоминание о СД относится к 2980 г. до н.э. Его автором был египтянин Имхотепом. В папирусе Эберса от 1500 г. до н.э. описано состояние, сопровождающееся обильным выделением мочи, возможно, в нем речь шла о несахарном диабете. Термин «диабет» впервые был использован греческим врачом Аретеем из Каппадокии (II в. до н. э.) и происходит он от др.-греч. διαβαίνω, что означает проходить насквозь, через, протекать. Термин «сахарный» – от лат. mellitus, то есть сладкий, медовый. Он был добавлен к слову «диабет» Т. Уиллисом в XVII в. С этого же периода времени предпринимались попытки лечения патологии. Однако долгое время СД 1 типа оставался быстро прогрессирующим и смертельным заболеванием. Ситуация изменилась 100 лет назад, когда Ф. Бантинг и Ч. Бест впервые выделили и применили инсулин. Продолжительность и качество жизни таких пациентов улучшились.



Эпидемиологические данные свидетельствуют о ежегодном приросте количества пациентов со всеми типами диабета в мире в целом и в России в частности. Кроме того, с 2015 г. в регистре сахарного диабета зафиксированы случаи развития СД 2 типа у детей и подростков. Ранее считалось, что данный тип диабета характерен только для взрослых.

Сахарный диабет с учетом эпидемического темпа увеличения числа больных был признан социально значимым неинфекционным заболеванием.

Согласно данным экспертов Международной диабетической федерации за 2021 г., количество пациентов с СД в мире достигло 537 млн, что значимо превысило ранее прогнозируемые темпы прироста на 10–12 лет. К 2045 г. ожидается увеличение их числа на 51%, что составит 783 млн человек [2].

В Российской Федерации также отмечается повышение распространенности СД – более чем в два раза по сравнению с 2000 г. [3].

Статистические наблюдения в России ведутся на основании данных Федерального регистра пациентов с СД. Данный регистр был создан в 1996 г. в рамках федеральной целевой программы «Сахарный диабет» (<http://diaregistry.ru>). В настоящее время Федеральный регистр пациентов с СД включает данные по 84 регионам России, что позволяет анализировать распространенность заболевания в зависимости от территории проживания, питания и физической активности больных. В частности, выявлена большая частота встречаемости СД 1 типа в северо-западных регионах страны. Согласно данным Федерального регистра пациентов с СД на 1 января 2021 г., общая численность пациентов с СД 2 типа было на 87% больше, чем лиц с СД 1 типа. На другие типы СД приходилось 2% случаев. Распространенность диабетических осложнений высока при обоих типах диабета. При этом лидируют нейропатия – 43,3 и 24,4% пациентов с СД 1 и 2 типов соответственно, нефропатия – 25,9 и 18,4%, ретинопатия – 31,7 и 13,5%.

Пациенты с СД относятся к группе риска развития и более тяжелого течения различных инфекционных заболеваний, что связано с особенностями их иммунной системы.

Известно, что СД 1 типа является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, опосредованным Т-клеточным разрушением островковых клеток поджелудочной железы [4]. На субклинической стадии выявляется снижение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) за счет уменьшения количества CD4+-лимфоцитов, что свидетельствует о ведущей роли Т-хелперов 1 в развитии инсулита и последующего диабета. Установлено, что диабетогенные клоны наиболее часто состоят из CD4+-клеток [5]. Первыми в β-клетки вторгаются CD4+-клетки, в отсутствие которых CD8+-лимфоциты не проявляют антиостровковой направленности [6]. На ранних этапах СД 1 типа наблюдается активация иммунной системы, направленная на защиту организма от воздействия внешних и внутренних антигенов,

позднее, при компенсации заболевания, развивается дефицит относительного содержания CD3+- и CD4+-лимфоцитов с развитием абсолютной Т-лимфопении при декомпенсации. Уменьшение количества периферических Т-клеток при длительно протекающем СД 1 типа может быть следствием выраженных метаболических нарушений, в результате которых происходит гликозилирование мембранных белков и белков-рецепторов иммунокомпетентных клеток, приводящее к снижению их числа и функции.

При СД 1 типа неправильно свернутые гликозилированные белки накапливаются в эндоплазматической сети, что приводит к стрессу эндоплазматического ретикулаума [7] и снижению общего иммунитета. Декомпенсация заболевания характеризуется более выраженным дефицитом периферических Т-лимфоцитов, что, вероятно, связано с их миграцией в орган-мишень, а также увеличением количества В-лимфоцитов и клеток с маркером активации HLA-DR+. Снижение содержания CD8+-лимфоцитов, относительного и абсолютного количества CD16+-клеток происходит вне зависимости от продолжительности заболевания.

Тенденция к снижению В-клеточного иммунитета отмечена при длительности заболевания менее года [8]. У пациентов с впервые выявленным СД 1 типа отмечается достоверное повышение CD4/CD8, что, вероятно, свидетельствует о клональной экспансии CD4+-лимфоцитов, которые специфичны к островковым антигенам и играют активную патогенетическую роль.

Сахарный диабет 2 типа – состояние, сопровождающееся хроническим генерализованным воспалением, при котором выявлена инфильтрация иммунными клетками ткани поджелудочной железы.

Эндоплазматический ретикулум – внутриклеточный органоид эукариотической клетки, являющийся нестабильной структурой, подверженной частым изменениям. Выделяют два вида эндоплазматического ретикулаума: гранулярный (шероховатый) и агранулярный (гладкий). Последний играет важную роль в углеводном обмене. Его ферменты участвуют в синтезе различных липидов и фосфолипидов, жирных кислот и стероидов. В гранулярном эндоплазматическом ретикулуме происходит созревание белков путем самопроизвольного приобретения полипептидной цепи правильной трехмерной пространственной структуры, обладающей биологической активностью. Данный процесс получил название «сворачивание», или «фолдинг» (от англ. to fold – укладывать, сворачивать) [9]. Он обеспечивается высокоспециализированными белками – шаперонами, которые также отвечают за транспортировку активных белков. В настоящий момент времени к шаперонам относят кислородрегулируемый протеин ORP150, глюкозорегулируемые протеины GRP94 и GRP78, лептинзависимые протеины кальнексин и кальретикулин, подсемейство белков теплового шока Hsp70 – binding immunoglobulin protein (BiP). BiP является наиболее изученным и функционально значимым шапероном эндоплазматического ретикулаума [10]. При накопле-



нии неправильно свернутых в результате нарушения образования вторичной и третичной структур белка (мисфолдинг) белковых цепей развивается стресс эндоплазматического ретикулула [11].

При СД 2 типа к причинам стресса эндоплазматического ретикулула относят избыточную продукцию его белков, нуждающихся в фолдинге (в частности, инсулина, амилина в условиях гиперинсулинемии, инсулинорезистентности), нарушение функциональной активности шаперонов вследствие дефицита аденозинтрифосфата, изменение гомеостаза Ca^{2+} в виде истощения его депо, нарушение окислительно-восстановительных параметров внутренней среды эндоплазматического ретикулула вследствие глюко- и липотоксичности. В результате происходит накопление внутри просвета эндоплазматического ретикулула белков с нарушенной конформацией и запуск специфического ответа на мисфолдинг, или *unfolded protein response* (UPR), который направлен на компенсацию стресса эндоплазматического ретикулула, восстановление гомеостаза и предотвращение гибели клетки. При этом снижается поступление в полость эндоплазматического ретикулула вновь синтезированного белка, расширяется функциональная емкость эндоплазматического ретикулула путем увеличения количества шаперонов, усиливаются удаление и последующая утилизация белков с необратимо нарушенной конформацией [9]. Однако при длительно существующих глюкозо- и липотоксичности, инсулинорезистентности и оксидативном стрессе, которые снижают адаптивные возможности клетки, запускается апоптоз клетки через развернутый белковый ответ UPR по сигнальным белковым путям при участии сенсорных трансмембранных белков.

У пациентов с СД 2 типа объем и плотность эндоплазматического ретикулула в β -клетках примерно в два раза превосходят таковые у здоровых людей. В условиях инсулинорезистентности и гипергликемии в β -клетках происходит индукция стресса эндоплазматического ретикулула посредством IRE1-JNK-проапоптозного пути, ATF6-CHOP-пути, что приводит к повышению трансляции островковыми клетками поджелудочной железы проинсулина, превосходящей фолдинговые возможности эндоплазматического ретикулула [12, 13], и в итоге к активации проапоптозного пути.

В последнее время все большее внимание уделяется роли врожденного иммунитета в развитии СД 2 типа. Метаболическое программирование, начинающееся еще во внутриутробном периоде и зависящее от различных генетических, эпигенетических, метаболических факторов, оказывает значительное влияние на функциональную активность β -клеток [14].

Основа врожденного иммунитета – способность патоген-распознающими рецепторами (*pattern recognition receptors* – PRRs) распознавать различные патоген-ассоциированные молекулярные структуры (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs) и эндогенные соединения (*damage associated molecular patterns* – DAMPs) при повреждении клеток. Существует не-

сколько разновидностей PRRs, в частности NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors – NLRs). Данные рецепторы имеют три структурных домена: переменный лиганд-распознающий лейцин-богатый повтор (LRR), NACHT-домен, отвечающий за олигомеризацию и связывание нуклеотидов, и эффекторный домен. В зависимости от типа эффекторного домена выделяют три подсемейства NLRs: NOD (NLRC), NALP (NLRP) и NAIP [15–17].

Процесс, связанный с активацией врожденной иммунной системы и приводящий к программируемой клеточной гибели, называется пироптозом [18]. В клетках моноцитарного ряда под воздействием PRRs происходит активация инфламмосомы – мультибелкового цитоплазматического комплекса, который служит платформой для активации каспазы 1. В результате этого процесса происходит увеличение выработки интерлейкинов (IL) 1β и 18 и повреждение клеток (локальный иммунный ответ) [19]. Активированная каспаза 1 протеолитически расщепляет про-IL- 1β и про-IL-18, приводя их в активные формы IL- 1β и IL-18, что вызывает развитие иммунного ответа. Самой высокой экспрессией сигнального рецептора 1 IL-1 (IL-1R1) обладают β -клетки, что указывает на физиологическую роль IL- 1β в реализации функции β -клеток [20]. Острое воспаление (повышение уровня IL- 1β) стимулирует секрецию инсулина [21], а делеция IL-1R1 нарушает периферическую толерантность к глюкозе за счет снижения высвобождения инсулина, индуцированного глюкозой [22]. Врожденные иммунные клетки – макрофаги представлены во всех метаболических тканях, координирующих гомеостаз глюкозы. Речь, в частности, идет о клетках жировой ткани (25% клеток врожденного иммунитета) [23], непаренхиматозных клетках печени (до 35%) [24] и иммунных клетках островкового аппарата поджелудочной железы (90%) [25]. Инсулинорезистентность – состояние, при котором отмечается частичное нарушение связи между тканями-мишенями и инсулином.

Макрофаги – фагоцитарные клетки, составляющие часть миелоидного клона и способные быстро вызывать неспецифические реакции на широкий спектр патогенов. Клеточный фагоцитоз связан с врожденным иммунным ответом на патогены, направлен на восстановление тканей и поддержание тканевого гомеостаза. Резидентные в тканях макрофаги развиваются из предшественников в желточном мешке, печени плода и циркулирующих моноцитов, происходящих из костного мозга [26].

Дихотомия поляризации макрофагов: M1 – классически активированный провоспалительный фенотип, M2 – альтернативно активированный противовоспалительный фенотип.

При хроническом воспалении соотношение M1/M2 изменяется в сторону M1, что свидетельствует о распространенности метаболической дисфункции. При невозможности устранить воспалительный стимул наблюдается стойкая активация иммунной системы. Это вызывает повреждение тканей и развитие заболевания.



Макрофаги, секретирующие воспалительные цитокины и хемокины, являются центральными медиаторами воспаления, а также мощными медиаторами передачи сигналов инсулина, чувствительности и резистентности.

Хроническое воспаление приводит к формированию атеросклероза, ожирения, СД, некоторых видов рака [27].

При СД 2 типа отмечается полное или почти полное нарушение связи, приводящее к стойкой гипергликемии. Количество макрофагов и их соотношение изменяются в сторону М1. Подавление воспалительных реакций считается метаболически защитным процессом, уменьшающим риск развития инсулинорезистентности и СД 2 типа.

Изменение иммунной системы (дефекты врожденного и адаптивного иммунитета) у пациентов с СД ассоциировано с высокой частотой развития различных инфекционных заболеваний, особенно респираторных, таких как грипп и пневмококковая инфекция [28]. Наличие другой хронической патологии повышает тяжесть течения респираторных инфекций. Частота развития летального исхода от гриппа и пневмонии у пациентов с СД в три раза выше, чем в общей популяции [29]. Вероятность пневмококкового сепсиса при внебольничной пневмонии у больных СД в отличие от пациентов без диабета возрастает в 1,5 раза, смертность от пневмонии – в 1,7 раза, от сепсиса – в 3,3 раза [30]. Это можно объяснить имеющейся сердечно-сосудистой патологией или риском острого повреждения почек на фоне субклинического поражения почек [31]. При наличии артериальной гипертензии, ожирения, ишемической болезни сердца и хронической болезни почек риск тяжелых исходов у лиц с СД 2 типа увеличивается в пять раз по сравнению с общей популяцией [32].

На фоне гипергликемии в секрете альвеол нарастает вирусная репликация, нарушаются структура и функция легких, а иммунный ответ на вирус [33] увеличивает степень и продолжительность системного воспаления [34]. Относительный риск (ОР) развития пневмоний у пациентов с СД составляет 1,26 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,21–1,31 по сравнению с лицами без диабета. При этом у лиц с СД 1 типа ОР достигает 4,43 (ДИ 3,40–5,77), с СД 2 типа – 1,23 (ДИ 1,19–1,28). Длительность диабета десять лет и более повышает вероятность развития пневмоний (ОР 1,37 (ДИ 1,28–1,47)). При уровне гликированного гемоглобина менее 7% скорректированный ОР составляет 1,22 (ДИ 1,14–1,30), 9% и более – 1,60 (ДИ 1,44–1,76) [35].

Среди возбудителей пневмоний наиболее часто встречается *Streptococcus pneumoniae*.

Н.И. Брико и соавт. идентифицировали возбудителей внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов старше 45 лет с ранее выявленной хронической сердечной недостаточностью. *St. pneumoniae* оказался наиболее частым этиологическим фактором пневмонии – 69,7% от всех выявленных микроорганизмов [36].

St. pneumoniae – неподвижный грамположительный каталазо- и оксидазоотрицательный ланцетовидный диплококк. Основой клеточной стенки пневмококка является пептидогликан со встроенными углеводами, тейхоевыми кислотами, липопротеинами и поверхностными белками. Полисахаридная капсула пневмококка – главный фактор патогенности и вирулентности возбудителя. Она способна ограничивать аутолиз и снижать активность антибиотиков. Выработка протективных специфических антител при развитии инфекционного процесса, а также в результате вакцинации происходит именно в отношении антигенов полисахаридной оболочки пневмококка. В настоящее время в зависимости от разнообразия состава полисахаридной капсулы выделено 96 серотипов *St. pneumoniae*. Серотип определяет степень вирулентности пневмококка, уровень его устойчивости к антибиотикам, форму и тяжесть течения заболевания. Распространение серотипов варьируется в зависимости от возраста, практики применения антибактериальной терапии, клинических проявлений, географического местоположения и сезона. Результаты проведенных в разных странах исследований свидетельствуют, что 20 серотипами пневмококка обусловлены более 80% самых тяжелых инвазивных случаев болезни, 13 серотипов вызывают 70–75% заболеваний.

Повышенной устойчивостью к основным антибактериальным препаратам обладают пневмококки 23, 19 и 6 серотипов.

St. pneumoniae является представителем условно-патогенной микрофлоры верхних дыхательных путей человека. Единственно эпидемически значимым резервуаром возбудителя является больная той или иной формой пневмококковой инфекции или бактерионоситель.

При инфицировании происходят адгезия и колонизация возбудителя на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Благоприятные условия (вирусная инфекция, особенно грипп, переохлаждение, стресс и т.д.), проникновение микроорганизма в кровеносное русло способствуют распространению *St. pneumoniae* с последующим развитием местной (отит, синусит, бронхит, пневмония) или генерализованной (пневмония с бактериемией, менингит, сепсис) форм инфекции.

Пневмококковая инфекция, вызванная *St. pneumoniae*, признается самой опасной из всех, которые можно предотвратить с помощью вакцинирования. Пневмококковая инфекция – группа заболеваний, проявляющихся гнойно-воспалительными изменениями в легких (пневмония), центральной нервной системе (гнойный менингит), сердце (эндокардит), суставах (остеомиелит, гнойный артрит) и др. Инфекции среднего уха, синуситы и бронхиты представляют собой менее тяжелые формы пневмококковой инфекции, однако их частота встречаемости значительно выше. Пневмококковая инфекция является наиболее распространенной причиной бактериальной пневмонии у взрослых. При наличии хронических заболеваний,



ослабленном иммунитете ее течение и прогноз ухудшаются. Антибиотикорезистентность, развившаяся за время применения антибактериальных препаратов, также увеличивает летальность пациентов.

В настоящее время выделяют две формы пневмококковых инфекций: инвазивную и неинвазивную (табл. 1). Инвазивная пневмококковая инфекция диагностируется на основании выделения пневмококка или его ДНК из исходно стерильных органов и тканей, жидкостей (крови, ликвора, плевральной, перитонеальной, перикардиальной, суставной).

СД предрасполагает к назофарингеальной колонизации *St. pneumoniae*, что повышает риск развития инвазивных пневмококковых инфекций [37]. Особенности пневмококковых пневмоний при СД:

- вероятность возникновения пневмококкового сепсиса при внебольничной пневмонии у больных СД выше в 1,5 раза [38];
- требуется более агрессивная тактика терапии в течение первых трех суток с возможным переводом в отделение интенсивной терапии, особенно у пациентов старше 60 лет [39];
- продолжительность терапии пневмонии в стационаре в среднем на 0,8 дня больше по сравнению с пациентами, не имеющими этого диагноза ($p < 0,0001$) [40];
- начало инфекций может быть как медленным, поэтому состояние пациента может быть расценено неадекватно, так и чрезвычайно острым, молниеносным, с вовлечением плевры и развитием болевого синдрома, тяжелой долевой или плевропневмонии.

Таблица 1. Клинические проявления пневмококковой инфекции

Инвазивная пневмококковая инфекция	Неинвазивная пневмококковая инфекция
Бактериемия без видимого очага	Бронхит
Инфекции	Внебольничная пневмония
Менингит	Отит
Пневмония	Синусит
Сепсис	Конъюнктивит
Перикардит	
Артрит	

Таблица 2. Сравнительная характеристика полисахаридных и конъюгированных вакцин

Полисахаридная вакцина	Конъюгированная вакцина
Очищенный капсулярный полисахарид	Капсулярный полисахарид, конъюгированный с белком-носителем
T-независимый иммунный ответ неэффективен у детей раннего возраста	T-зависимый иммунный ответ эффективен у детей раннего возраста
Нет выработки иммунной памяти	Выработка долговременной иммунной памяти
Выработка преимущественно антител класса IgM	IgG-бактериальная активность сыворотки
Низкая эффективность бустерных доз, риск гипореспонсивности	Выраженный вторичный иммунный ответ, в том числе на ревакцинирующую дозу
Используется для вакцинации декретированных групп риска	Применяется в комплексе с основными педиатрическими вакцинами национального календаря профилактических прививок
	Формирование популяционного эффекта (достоверно для ПКВ-13)
	Снижение носительства серотипов, входящих в состав вакцины (достоверно для ПКВ-13)
	Уменьшение распространенности антибиотикорезистентных штаммов (доказано для ПКВ-13)

Наиболее эффективным методом предупреждения пневмококковой инфекции признана вакцинация. Это единственный способ существенно повлиять на заболеваемость и смертность от пневмококковой инфекции, а также снизить уровень антибиотикорезистентности.

В целом ряде работ отмечается, что независимо от возраста пациенты с СД 1 и 2 типов и другими более редкими вариантами диабета являются приоритетной группой для вакцинации [41].

Действие вакцин основано на индукции иммунного ответа на множество мишеней возбудителя [42].

Существует четыре типа вакцин:

- 1) живые аттенуированные;
- 2) инактивированные (убитые антигены);
- 3) субъединичные (очищенный антиген);
- 4) анатоксины (инактивированные токсичные компоненты).

Для предупреждения заболеваний, вызванных пневмококком, применяются субъединичные вакцины двух типов:

- 1) полисахаридные – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ);
- 2) конъюгированные – пневмококковые конъюгированные вакцины 10- и 13-валентные (ПКВ-10 и ПКВ-13).

Сравнительная характеристика полисахаридных и конъюгированных вакцин представлена в табл. 2.

Пневмококковые полисахаридные вакцины содержат полисахаридную оболочку (капсулу) инкапсулированной бактерии, на которую вырабатывается ответ только краткосрочного иммунитета.

T-независимый иммунный ответ – основа действия полисахаридных вакцин. Высокоочищенные капсульные полисахариды (по 25 мкг каждого) в качестве антигенов активируют В-лимфоцит, запуская клональную экспансию В-лимфоцитов и продукцию ими антител класса иммуноглобулина М (IgM). Существенными недостатками полисахаридных вакцин являются низкая эффективность иммунного ответа и неспособность развить иммунную память.

Превенар 13

Пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (13-валентная, адсорбированная)



Риск развития пневмококковой пневмонии при сахарном диабете в **4,6** раза выше, чем без диабета^{1*}

Эффективность Превенар® 13 в отношении внебольничных пневмоний^{**} при сахарном диабете составляет **89,5%**²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ
Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

– профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболевания, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, с 2 месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;
– в рамках национального календаря профилактических прививок;
– у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.
Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленияй; с установленными кохлеарным имплантом или планируемыми на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; а также лицам старше 50 лет, табакокурщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
– повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
– острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.
Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре

содержимого шприца выявляются инородные частицы или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес.	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Первую дозу можно вводить с 2 мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 6 нед. между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес.	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес.	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3 доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2-25 °С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8 °С не более пяти дней.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Предприятие-производитель

1) Pfizer Айрланд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Кастил Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосная, д. 1

Упаковано:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосная, д. 1

Претензии потребителей направлять по адресу:

1) ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосная, д. 1, Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230



www.pfizermedinfo.ru
PPV-PPV-RUS-0026 апрель 2022
На правах рекламы
Материал предназначен для работников системы здравоохранения

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.ru



* Восьмье. ** Вакциноспецифичные серотипы.

1. Расчетные данные, Shea K.M. et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions // Open Forum Infect Dis. 2014 May 27; 1 (1): ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024.

2. Huijts S.M. et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly // Vaccine. 2017 Aug 3; 35 (34): 4444-4449. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.071.



Таблица 3. Сравнительная характеристика пневмококковых конъюгированных вакцин

Показатель	ПКВ-10	ПКВ-13
Состав	Полисахариды 10 серотипов пневмококка (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F и 23F)	Полисахариды 13 серотипов пневмококка (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 19A и 23F)
Конъюгированные с белком-носителем	Конъюгированные с D-протеином нетипируемой <i>Haemophilus influenzae</i> (серотипы 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F), со столбнячным (серотип 18C) и дифтерийным (серотип 19F) анатоксинами в качестве белков-носителей	Индивидуально конъюгированные с белком-носителем CRM197, белковый конъюгат является генномодифицированной нетоксичной формой дифтерийного анатоксина
Адсорбированные	Фосфат алюминия	Фосфат алюминия
Вспомогательные вещества	Натрия хлорид, вода для инъекций	Алюминия фосфат, натрия хлорид, янтарная кислота, полисорбат 80, вода для инъекций
Консервант	Не содержит	Не содержит

Конъюгированные Т-зависимые вакцины получают в результате конъюгации полисахаридов с белком-носителем (табл. 3). При этом формируется качественно другой иммунный ответ по сравнению с простыми полисахаридными вакцинами. Захватывая белок-носитель, антигенпрезентирующая клетка распознает полисахаридный антиген, одновременно обрабатывая и презентуя его Т-клеткам в составе с молекулами комплекса гистосовместимости. Т-клетки обеспечивают процессы, необходимые для переключения классов антител – преимущественно с IgM и IgG2 на IgG1, имеющий более высокий уровень бактерицидной активности сыворотки. Происходят родственное созревание В-клеток и выработка В-клеток памяти.

Кроме того, происходит прайминг для последующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител при следующей иммунизации [43]. Пневмококковая 13-валентная вакцина с более широким спектром покрытия серотипов была разработана для защиты населения от инфекций, вызванных в том числе актуализировавшимися антибиотикоустойчивыми штаммами возбудителя. Данная вакцина имеет ряд преимуществ: возможность применения в более широких возрастных группах (у детей в возрасте от шести недель до 17 лет и взрослых в возрасте 18 лет и старше), возможность подкожного введения пациентам с нарушениями в системе свертывания крови (гемофилией, тромбоцитопенией, при лечении антикоагулянтами). Иммунизацию против пневмококковой инфекции можно проводить в течение всего года и сочетать с вакцинацией против гриппа.

Вакцинация пневмококковой полисахаридной вакциной проводится однократно взрослым и детям из групп риска старше двух лет.

Иммунизацию взрослых из групп риска рекомендуется начинать с ПКВ-13 для формирования иммунной памяти и увеличения длительности защиты. При планировании оперативного вмешательства или курса химиотерапии вакцинацию следует проводить как минимум за две недели до предполагаемого вмешательства.

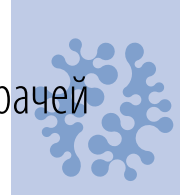
Эффективность ПКВ-13 (вакцины Превенар 13) у лиц 65 лет и старше доказана в крупномасштабном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании CAPiTA. В нем приняли участие 84 496 человек. Она оказалась эффективной в отношении профилактики первого эпизода внебольнич-

ной пневмонии, вызванной вакцинными серотипами, включая инвазивные и неинвазивные случаи. Так, эффективность в отношении первого эпизода вызванной вакцинными серотипами неинвазивной внебольничной пневмонии составила 45% (ДИ 14,2–65,3), инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцинными серотипами, – 75% (ДИ 41,4–90,8%).

ПКВ-13 формирует долговременную иммунную память, повышая таким образом интенсивность вторичного иммунного ответа, и обладает большим потенциалом в формировании полноценной защиты против мукозальных и инвазивных пневмококковых инфекций в группах риска [43]. В ходе ретроспективного анализа результатов исследования CAPiTA среди иммунокомпетентных пожилых людей с выделением факторов риска, таких как хронические заболевания сердца, респираторные заболевания, СД, было установлено, что у пациентов с СД эффективность ПКВ-13 составила 89,5% (95% ДИ 65,5–96,8), что было значительно выше эффективности вакцинации у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией респираторного тракта, у курящих или лиц с любыми другими факторами риска [44].

У пациентов с СД повышен риск развития генерализованной формы пневмококковой инфекции и внутрибольничной бактериемии с уровнем смертности до 50% [45], поэтому во многих публикациях подчеркивается значимость плановых прививок в данной популяции [46]. Так, в Израиле после включения ПКВ-13 в национальный прививочный календарь частота случаев развития пневмококковой бактериемии, вызванной вакцин-специфичными серотипами, у детей снизилась с 1,59 до 0,60 на 1 тыс. госпитализированных, что сочеталось с резким сокращением доли резистентных к пенициллинам пневмококковых изолятов – с 50,9 до 5,3% [47]. В Германии после старта применения ПКВ-13 отмечено существенное уменьшение макролидрезистентных штаммов, вызывающих инвазивные пневмококковые заболевания, – среди детей – на 8,2%, среди взрослых – на 8,8% [48]. Английские ученые на основании результатов наблюдательного когортного исследования констатировали снижение на 56% общей заболеваемости инвазивными пневмококковыми заболеваниями после восьмилетнего применения ПКВ-13 [49].

С учетом роста заболеваемости СД вакцинация против пневмококковых инфекций является необходимым компонентом улучшения качества и продления жизни пациентов. 🌐



Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, 2022.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221.
4. Vives-Pi M., Rodriguez-Fernandez S., Pujol-Autonell I. How apoptotic β -cells direct immune response to tolerance or to autoimmune diabetes: a review. Apoptosis. 2015; 20 (3): 263–272.
5. Зак К.П., Малиновская Т.Н., Тронько Н.Д. Иммунитет у детей, больных сахарным диабетом. К.: Книга плюс, 2002.
6. Один В.И. Аутоиммунный сахарный диабет / под ред. А.А. Новика. СПб., 2003.
7. Fu D., Yu J.Y., Yang S., et al. Survival or death: a dual role for autophagy in stress-induced pericyte loss in diabetic retinopathy. Diabetologia. 2016; 59 (10): 2251–2261.
8. Митрейкин В.Ф., Луговая А.В. Оценка параметров клеточного звена иммунитета у больных сахарным диабетом 1 типа. Colloquium-Journal. 2019; 17 (41): 33–35.
9. Bravo R., Parra V., Gatica D., et al. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: dynamics and metabolic integration. Int. Rev. Cell. Mol. Biol. 2013; 301: 215–290.
10. Ellgaard L., Helenius A. Quality control in the endoplasmic reticulum. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2003; 4 (3): 181–191.
11. Дедов И.И., Смирнова О.М., Горельшев А.С. Стресс эндоплазматического ретикулума: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека. Проблемы эндокринологии. 2012; 58 (5): 57–65.
12. Urano F., Wang X., Bertolotti A., et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. Science. 2000; 287 (5453): 664–666.
13. Fonseca S.G., Urano F., Burcin M., Gromada J. Stress hyperactivation in the β -cell. Islets. 2010; 2 (1): 1–9.
14. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Т. 3. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
15. Vilaysane A., Muruve D.A. The innate immune response to DNA. Semin. Immunol. 2009; 21 (4): 208–214.
16. Martinon F., Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. Trends Immunol. 2005; 26 (8): 447–454.
17. Meylan E., Tschopp J., Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. Nature. 2006; 442 (7098): 3944.
18. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell Death Differ. 2018; 25 (3): 486–541.
19. Guo H., Callaway J.B., Ting J.P. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Nat. Med. 2015; 21 (7): 677–687.
20. Benner C., van der Meulen T., Caceres E., et al. The transcriptional landscape of mouse beta cells compared to human beta cells reveals notable species differences in long non-coding RNA and protein-coding gene expression. BMC Genomics. 2014; 15: 620.
21. Hajmirle C., Smith N., Spigelman A.F., et al. Interleukin-1 signaling contributes to acute islet compensation. JCI Insight. 2016; 1 (4): e86055.
22. Burke S.J., Batdorf H.M., Burk D.H., et al. Pancreatic deletion of the interleukin-1 receptor disrupts whole body glucose homeostasis and promotes islet β -cell de-differentiation. Mol. Metab. 2018; 14 (6): 95–107.
23. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J. Clin. Invest. 2003; 112 (12): 1796–1808.
24. Dong X., Liu J., Xu Y., Cao H. Role of macrophages in experimental liver injury and repair in mice. Exp. Ther. Med. 2019; 17 (5): 3835–3847.
25. Jaitin D.A., Adlung L., Thaiss C.A., et al. Lipid-associated macrophages control metabolic homeostasis in a Trem2-dependent manner. Cell. 2019; 178 (3): 686–698.e14.
26. Dalmas E., Lehmann F.M., Dror E., et al. Interleukin-33-activated islet-resident innate lymphoid cells promote insulin secretion through myeloid cell retinoic acid production. Immunity. 2017; 47 (5): 928–942.e7.
27. Osborn O., Olefsky J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. Nat. Med. 2012; 18 (3): 363–374.
28. Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Баранов А.А. и др. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой Streptococcus pneumoniae. Методические рекомендации. Вакцинация. 2011; 1 (2): 36.
29. Чучалин А.Г., Аметов А.С., Костинов М.П. и др. Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых пациентов групп риска. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2013; 1: 85–88.
30. Тарасова А.А., Костинов М.П., Парамонова Ю.А. Подходы к вакцинопрофилактике респираторных инфекций у пациентов с сахарным диабетом в современной эпидемиологической ситуации. Сахарный диабет. 2019; 22 (5): 473–480.
31. Yende S., van der Poll T., Lee M., et al. The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. Thorax. 2010; 65 (10): 870–877.
32. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care. 2021; 44 (Suppl. 1): S40–S52.
33. Hussain A., Bhowmik B., do Vale Moreira N.C. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. Diabetes Res. Clin. Pract. 2020; 162: 108142.
34. Беликина Д.В., Малышева Е.С., Петров А.В. и др. COVID-19 при сопутствующем сахарном диабете: особенности клинического течения, метаболизма, воспалительных и коагуляционных нарушений. Современные технологии в медицине. 2020; 12 (5): 6–18.



35. Kornum J.B., Thomsen R.W., Riis A., et al. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a populationbased case-control study. *Diabetes Care*. 2008; 31 (8): 1541–1545.
36. Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Костинов М.П. и др. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции. Учебное пособие для врачей. М., 2017.
37. Shashank R.J., Samika S.J., Siddharth N.S. Pneumococcal vaccine in diabetes: relevance in India. *J. Assoc. Physicians India*. 2015; 63 (4 Suppl.): 34–35.
38. Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Hospital I., et al. Pneumococcal vaccination coverages among low-, intermediate-, and high-risk adults in Catalonia. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 12 (11): 2953–2958.
39. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО). Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. 2014; 4: 13–48.
40. Martins M., Boavida J.M., Raposo J.F., et al. Diabetes hinders community-acquired pneumonia outcomes in hospitalized patients. *BMJ Open*. *Diabetes Res. Care*. 2016; 4 (1): e000181.
41. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Позиция ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России о необходимости вакцинации больных сахарным диабетом против новой коронавирусной инфекции. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (1): 74–75.
42. The role of vaccination in reducing antimicrobial resistance (AMR) // <http://www.vaccineseuropa.eu/wp-content/uploads/2016/11/VE-policy-paper-on-the-role-of-vaccines-in-reducing-AMR-2016-FIN.pdf>.
43. Webber C., Patton M., Patterson S., et al. Exploratory efficacy endpoints in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Vaccine*. 2017; 35 (9): 1266–1272.
44. Huijts S.M., van Werkhoven C.H., Bolkenbaas M., et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017; 35 (34): 4444–4449.
45. Респираторная медицина. Руководство / под ред. А.Г. Чучалина. Т. 2. 2-е изд. М.: Литтерра, 2017.
46. Matanock A., Lee G., Gierke R., et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2019; 68 (46): 1069–1075.
47. Geller D., Almog R., Geffen Y., et al. The pneumococcal vaccine effect on the epidemiology of community acquired bacteremia (CAB) among children in Israel during the years 2004–2016. 36th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. 2015. Abstr. 0449.
48. Imohl M., Reinert R.R., van der Linden M., et al. Antibiotic susceptibility rates of invasive pneumococci before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. *Int. J. Med. Microbiol.* 2015; 305 (7): 776–783.
49. Waight P.A., Andrews N.J., Ladhani S.N., et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2015; 15 (5): 535–543.

Prevention of Pneumococcal Pneumonia: Diabetics in the First Place

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof., A.N. Oranskaya, PhD

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

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

*Epidemiological data all over the world and in Russia, unfortunately, show an annual increase in patients with all types of diabetes, and since 2015, cases of type 2 diabetes in children and adolescents have been registered in the DM registry (previously it was believed that this type of DM is typical only for adults). Given the high epidemic growth rate of prevalence, DM is classified as a socially significant non-communicable disease. Changes in the immune system (defects in innate and adaptive immunity) in patients with DM are associated with a high incidence of various infectious diseases, especially respiratory ones, such as influenza and pneumococcal infection. Against the background of hyperglycemia in the secretion of the alveoli, viral replication increases, the structure and function of the lungs are disturbed, and the immune response to the virus increases the degree and duration of manifestations of systemic inflammation. Pneumococcal infection caused by *Streptococcus pneumoniae* is recognized as the most dangerous of all vaccine-preventable diseases. The pneumococcal 13-valent vaccine with a wide range of serotype coverage has been developed to protect the population against infections caused, among other things, by antibiotic-resistant strains of pneumococcus. This vaccine has a number of advantages: the possibility of use in wider age groups (for children aged 6 weeks – 17 years and for adults aged 18 years and older), the possibility of subcutaneous administration in patients with disorders in the blood coagulation system (hemophilia, thrombocytopenia, treatment anticoagulants).*

Key words: diabetes mellitus type 1 and type 2, complications of diabetes mellitus, immune system, macrophage, pneumococcal pneumonia, vaccines, vaccination

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

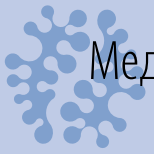
Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология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



Левотироксин: кому, когда и как

Гипотиреоз – распространенное заболевание щитовидной железы. Наиболее эффективным способом его лечения признан левотироксин натрия – синтетический аналог тиреоидных гормонов. Целью заместительной терапии является восстановление физиологических функций щитовидной железы, а также всех органов и систем, нарушенных вследствие дефицита тиреоидных гормонов.

В рамках Научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями» 2 ноября 2022 г. состоялось выступление профессора, д.м.н., заведующей кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главного внештатного специалиста эндокринолога Минздрава России по Центральному федеральному округу, главного внештатного консультанта эндокринолога Управления делами Президента РФ, члена-корреспондента РАН Нины Александровны ПЕТУНИНОЙ, в котором подробно были рассмотрены вопросы применения левотироксина – синтетического левовращающего изомера тироксина.

Проблема йодного дефицита остается чрезвычайно актуальной для России. Так, медиана йодурии составляет менее 100 мкг/л¹.

Для решения проблемы в 2019 г. Минздравом России разработан и размещен проект федерального закона «О популяционной профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода», в котором предусмотрено поэтапное введение йодированной пищевой поваренной соли на территории РФ. Принятые на государственном уровне меры позволяют надеяться на снижение частоты встречаемости йододефицитных заболеваний в российской популяции.

Дефицит йода вызывает дисфункцию щитовидной железы и болезни обмена веществ. В условиях йодного дефицита, в зависимости

от степени тяжести, прежде всего увеличивается риск развития гипотиреоза, тиреотоксикоза, диффузного и узлового зоба, аутоиммунных заболеваний.

Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность первичного гипотиреоза в общей популяции колеблется от 3,8 до 4,6%.

Гипотиреоз чаще встречается у женщин, чем у мужчин, – 1,5–2,0 против 0,2%. Показатель заболеваемости увеличивается с возрастом. Так, в возрасте старше 60 лет она составляет 6,0% среди женщин и 2,5% среди мужчин².

Как известно, на функцию щитовидной железы влияют гормоны, которые вырабатывают гипоталамус и гипофиз. Соответственно, гипоталамус и гипофиз и вырабатываемые

ими гормоны составляют ось «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа».

В клинической практике чаще встречается первичный гипотиреоз, развивающийся вследствие поражения щитовидной железы, реже – вторичный и третичный, которые могут быть обусловлены различными повреждениями гипоталамо-гипофизарной системы. В условиях дефицита тиреоидных гормонов у пациентов наблюдаются снижение основного обмена, отеки (микседематозные отеки), повышение массы тела, дислипидемия, снижение липолиза, глюконеогенеза.

На сегодняшний день наиболее рациональным подходом к ведению пациентов с гипотиреозом является назначение заместительной терапии препаратами гормонов щитовидной железы.

¹ Global scorecard of iodine nutrition in 2021 // https://www.ign.org/cm_data/IGN_Global_Scorecard_2021_7_May_2021.pdf.

² Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87 (2): 489–499.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2021 г. по лечению гипотиреоза, заместительная терапия левотироксином натрия показана в случае повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови более чем 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ в диапазоне 4–10 мЕд/л. При субклиническом гипотиреозе, у лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительную терапию левотироксином натрия проводят при хорошей переносимости и отсутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне лечения.

Далее профессор рассмотрела ряд случаев, характеризующих особенности диагностики и лечения гипотиреоза в реальной клинической практике.

Несмотря на доступные методы диагностики и доказанную эффективность заместительной терапии, отмечается высокая частота случаев некомпенсированного гипотиреоза – 20–40%.

К основным причинам неэффективности лечения можно отнести низкую комплаентность, несоблюдение правил дозирования и приема препаратов, наличие коморбидных состояний.

В отсутствие клинической и биохимической компенсации гипотиреоза на фоне больших доз (более 2 мкг/кг) левотироксина необхо-

димо исключить наличие желудочно-кишечной патологии^{3, 4}.

На биодоступность левотироксина натрия оказывает влияние инфицирование *Helicobacter pylori*. Установлено, что уровень ТТГ в сыворотке крови и потребность в левотироксине были значимо выше у пациентов с *H. pylori*, а эрадикационная терапия приводила к снижению уровня ТТГ и уменьшению дозы левотироксина. У некоторых пациентов после эрадикации *H. pylori* развивался артериальный тиреотоксикоз, что подтверждает роль инфекции в повышении потребности в препарате^{5, 6}.

Аутоиммунный гастрит характеризуется появлением аутоантител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Касла и, как следствие, лимфоцитарной инфильтрации и атрофии собственных желез желудка, а также очаговой кишечной метаплазии. Развивающаяся при этом ахлоргидрия может нарушать всасывание левотироксина, приводя к декомпенсации заболевания и повышению потребности в больших дозах препарата.

Накопленные данные свидетельствуют об ассоциации атрофического гастрита с аутоиммунной патологией щитовидной железы. Так, около 13–42% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом являются носителями париетальных антител. Примерно у 40% лиц с атро-

фическим гастритом имеет место аутоиммунный тиреоидит^{7, 8}. Установлено, что потребность в левотироксине натрия значимо выше у носителей париетальных антител⁹.

Целиакия также ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Контролировать ее симптомы, а также потребность в левотироксине позволяет безглютеновая диета¹⁰.

Еще одной причиной снижения абсорбции левотироксина в тонкой кишке может быть непереносимость лактозы.

Синдром мальабсорбции является ожидаемым побочным эффектом бариатрических хирургических вмешательств. Потребность в левотироксине в раннем и отдаленном послеоперационных периодах может быть весьма вариабельной. С одной стороны, на фоне мальабсорбции нарушается всасывание левотироксина и повышается потребность в нем, с другой – значимое снижение массы тела сопровождается уменьшением потребности в левотироксине. Режим труда и график работы также могут влиять на степень компенсации гипотиреоза. В ряде исследований установлена связь уровня ТТГ и патологии щитовидной железы с ночным графиком работы. Уровень ТТГ был выше у работающих в ночную смену. Более высокий уровень ТТГ может быть обусловлен нарушением

³ De Carvalho G.A., Paz-Filho G., Mesa Junior C., Graf H. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. Eur. J. Endocrinol. 2018; 178 (6): R231–R244.

⁴ Centanni M., Benvenega S., Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. J. Endocrinol. Invest. 2017; 40 (12): 1289–1301.

⁵ Centanni M., Gargano L., Canettieri G., et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. N. Engl. J. Med. 2006; 354 (17): 1787–1795.

⁶ Bugdaci M.S., Zuhur S.S., Sokmen M., et al. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. Helicobacter. 2011; 16 (2): 124–130.

⁷ Checchi S., Montanaro A., Ciuoli C., et al. Prevalence of parietal cell antibodies in a large cohort of patients with autoimmune thyroiditis. Thyroid. 2010; 20 (12): 1385–1389.

⁸ Lahner E., Centanni M., Agnello G., et al. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. Am. J. Med. 2008; 121 (2): 136–141.

⁹ Checchi S., Montanaro A., Pasqui L., et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93 (2): 465–469.

¹⁰ Roy A., Laszkowska M., Sundström J., et al. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. Thyroid. 2016; 26 (7): 880–890.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

циркадного ритма и цикла «сон – бодрствование», а также пищевого поведения¹¹.

К особым группам больных гипотиреозом относятся лица пожилого возраста. В соответствии с клиническими рекомендациями, у пациентов пожилого возраста терапию левотироксином натрия следует начинать с небольших доз с постепенным их повышением под контролем уровня ТТГ. Нормальный уровень ТТГ у лиц старше 65 лет несколько выше, чем у лиц моложе 65 лет, поэтому в качестве целевого может быть выбран более высокий показатель. В популяции пожилых без патологии щитовидной железы 97,5-ый перцентиль ТТГ составляет 7,5 мЕд/л.

Таким образом, у пациентов пожилого возраста рекомендуется придерживаться стратегии назначения малых стартовых доз левотироксина с последующей их титрацией. Приоритетным вопросом в данной популяции остается безопасность лечения, поскольку на фоне заместительной терапии высок риск развития субклинического тиреотоксикоза.

Определение субклинического гипотиреоза в течение долгого времени было дискуссионным. Сейчас под субклиническим гипотиреозом понимают преимущественно лабораторный синдром, характеризующийся повышением уровня ТТГ в сыворотке крови при нормальных уровнях свободного тироксина (св. Т4) и свободного трийодтиронина (св. Т3). В 2013 г. эксперты Европейской тиреологической ассоциации предложили следующие критерии оценки субклинического гипотиреоза: легкий – при уровне ТТГ 4,0–10,0 мЕд/л, выраженный – при уровне ТТГ выше 10,0 мЕд/л. Заме-

стительную терапию левотироксином назначают при выраженном субклиническом гипотиреозе¹².

Диагностика субклинического гипотиреоза прежде всего заключается в оценке уровня ТТГ с помощью высокочувствительных методов. Через два-три месяца исследование повторяют для подтверждения стойкости нарушений. Требуется также исключить другие влияющие на уровень ТТГ факторы, такие как возраст, пол, раса, уровень потребления йода. При впервые выявленном повышении уровня ТТГ нужно помнить, что это может быть следствием ошибки лабораторного метода, особенно в случае несоответствия результатов анализа клинической картине и анамнезу. Необходимо проводить дифференциальную диагностику субклинического гипотиреоза с нетиреоидными заболеваниями, тиреоидитом, надпочечниковой недостаточностью, синдромом резистентности к тиреоидным гормонам.

Наличие клинических симптомов является одним из аргументов в пользу назначения заместительной терапии левотироксином. Субклинический гипотиреоз может сопровождаться снижением познавательных функций, памяти и внимания, порога развития депрессивных состояний, способствовать развитию дислипидемии, нарушений ритма сердца и проводимости и др.

В исследованиях последних лет оценивалась безопасность терапии субклинического гипотиреоза у пациентов разного возраста. У лиц моложе 70 лет терапия левотироксином ассоциирована с низким риском развития сердечно-сосудистых событий и фибрилляции предсердий, тогда как у пациентов более старшего возраста ее пре-

имущества были менее очевидны, чем риски. В более молодой когорте на фоне терапии улучшались показатели выживаемости¹³. Поэтому в рекомендациях по коррекции субклинического гипотиреоза, подготовленных экспертами Европейской тиреологической ассоциации в 2013 г., предложен алгоритм лечения с учетом возраста пациентов¹². Так, более активная тактика показана больным моложе 70 лет, с дополнительным контролем уровня ТТГ через шесть месяцев при значениях менее 10 мЕд/л. При сохранении уровня ТТГ менее 10 мЕд/л и наличии симптомов гипотиреоза проводят пробную терапию левотироксином. Пациенты с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л имеют прямые показания к заместительной терапии. Лицам старше 70 лет терапию левотироксином назначают выборочно при наличии симптомов гипотиреоза, уровне ТТГ более 10 мЕд/л или высоком сердечно-сосудистом риске.

Лечение субклинического гипотиреоза левотироксином показано беременным пациенткам, пациенткам, планирующим беременность, а также при бесплодии. В остальных случаях перед назначением заместительной терапии необходимо убедиться в стойком характере повышения уровня ТТГ. Дополнительными аргументами в пользу проведения лечения являются наличие повышенных титров антител к тиреопероксидазе, зоба, дислипидемии, диастолической гипертензии, симптомов гипотиреоза и относительно молодой возраст. «Безусловно, необходимо придерживаться индивидуального подхода при разработке алгоритма лечения каждого пациента с субклиническим гипотиреозом», – подчеркнула профессор.

¹¹ Coppeta L., Di Giampaolo L., Rizza S., et al. Relationship between the night shift work and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis. *Endocr. Regul.* 2020; 54 (1): 64–70.

¹² Pearce S.H.S., Brabant G., Duntas L.H., et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur. Thyroid. J.* 2013; 2 (4): 215–228.

¹³ Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pearce S.H. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (10): 811–817.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

При центральном гипотиреозе также проводится заместительная терапия левотироксином. Для контроля эффективности лечения определяют уровень св. Т4. Следует напомнить, что при центральных нарушениях часто отмечается надпочечниковая недостаточность, которую необходимо компенсировать перед проведением заместительной терапии гипотиреоза.

Транзиторный гипотиреоз – короткий эпизод снижения функции щитовидной железы, который может быть результатом подострого и послеродового тиреоидитов. При выявлении этой формы гипотиреоза требуется индивидуальный подход к коррекции уровня ТТГ. Так, абсолютные показания для назначения левотироксина имеются у женщин в послеродовом периоде, при кормлении грудью либо планировании повторной беременности. В других случаях решение о дальнейшей тактике ведения принимается в зависимости от наличия или отсутствия симптомов гипотиреоза. При принятии решения о назначении заместительной терапии левотироксином его доза должна быть достаточной для нормализации уровня ТТГ. Через три – шесть месяцев делается попытка отмены препарата. Контроль уровня ТТГ проводят через четыре – шесть недель после отмены лечения. Длительность гипотиреоза более шести месяцев указывает на высокую вероятность его перехода в перманентный.

Комбинированная терапия левотироксином и лиотиронином показана исключительно при доказанности нарушений периферической конверсии Т4 в Т3. В других случаях преимущества такой терапии не продемонстрированы, поэтому к широкому использованию она не рекомендована. Абсолютными противопоказаниями для назначения комбинированной терапии являются беременность,

К особым группам больных гипотиреозом относятся лица пожилого возраста. В соответствии с клиническими рекомендациями, у пациентов пожилого возраста терапию левотироксином натрия следует начинать с небольших доз с постепенным их повышением под контролем уровня ТТГ. Нормальный уровень ТТГ у лиц старше 65 лет несколько выше, поэтому в качестве целевого может быть выбран более высокий показатель. В популяции пожилых без патологии щитовидной железы 97,5-ый перцентиль ТТГ составляет 7,5 мЕд/л

планирование беременности или нарушение ритма сердца.

Прогноз при гипотиреозе в целом благоприятный.

Пациенты с гипотиреозом нуждаются в динамическом наблюдении с ежегодным контролем уровня ТТГ. Важно помнить, что тактика ведения пациентов с гипотиреозом подразумевает взвешенный подход к выбору дозы левотироксина в соответствии с возрастом пациента, наличием или отсутствием беременности, сопутствующей патологии. Передозировка левотироксином может привести к развитию субклинического тиреотоксикоза. В основном она опасна развитием таких осложнений, как миокардиодистрофия с мерцательной аритмией и синдром остеопении.

Недостаточность дозы левотироксина приводит к увеличению риска развития ишемической болезни сердца, дислипидемии, депрессии, а также нарушению репродуктивной функции у молодых женщин. При правильном применении заместительной терапии левотироксином побочные эффекты не наблюдаются.

В заключение профессор Н.А. Петунина подчеркнула, что монотерапия левотироксином натрия является золотым стандартом заместительной терапии гипотиреоза. Левотироксин натрия отличается высокой эффективностью, биодоступностью, большой период

полувыведения, простота приема и низкая стоимость¹².

Лекарственные формы левотироксина натрия различаются составом вспомогательных веществ, таких как растворители, наполнители, стабилизаторы, консерванты.

Согласно результатам исследования стабильности препаратов левотироксина в условиях искусственного старения (хранение при температуре 40 °С и относительной влажности 75% в течение шести месяцев), у препарата с лактозой быстрее снижалась активность по сравнению с препаратом, содержащим двухосновной фосфат кальция. Так, активность действующего вещества первого через шесть месяцев уменьшилась на 30%, второго – на 15%¹⁴.

Таким образом, для заместительной терапии гипотиреоза препаратом выбора является синтетический левотироксин. L-Тироксин компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» содержит левотироксин натрия, который является синтетическим левовращающим изомером тироксина, идентичным природному тиреоидному гормону, синтезируемому щитовидной железой. В качестве вспомогательного вещества в препарате L-Тироксин использован двухосновной фосфат кальция, что позволяет дольше сохранять его активность и обеспечить лучшую безопасность терапии, особенно у лиц с лактазной недостаточностью. ☺

¹⁴ Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int. J. Pharm. 2003; 264 (1–2): 35–43.



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



news@nop2030.ru

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант
прямого и непрямого
действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии^{*,2}
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



Реклама

Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион® 300 и Берлитион® 600.

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липовой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** Берлитион® 300 и Берлитион® 600 (концентрат для приготовления раствора для инфузий) назначают внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг. Перед применением содержимое ампулы (24 мл препарата) разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться в течение около 6 ч. Курс лечения составляет 2-4 недели. Берлитион® 300 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) принимают внутрь, по 600 мг (соответствует 2 таблеткам препарата) 1 раз в сутки. Препарат принимают натощак, за 30 минут до завтрака, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и возможность его повторения определяется врачом. **Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, изжога, рвота, боль в животе, диарея. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: экзема. Со стороны обмена веществ: развитие гипогликемии (в связи с улучшением утилизации глюкозы), симптомы которой включают головокружение, спутанность сознания, повышенное потоотделение, головную боль, расстройства зрения. Со стороны иммунной системы: аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница; системные аллергические реакции (вплоть до развития анафилактического шока)); аутоиммунный инсулиновый синдром у пациентов с сахарным диабетом, который характеризуется частыми гипогликемиями в условиях наличия аутоантител к инсулину. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25С, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту.

Литература:

1. Инструкция по применению препаратов Берлитион® 300 П N011433/01-220422, препарата Берлитион® 300 П N011434/01-180222, препарата Берлитион® 600 ЛП-001615-180322.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempner P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114-121.

* для в/в формы введения

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению препаратов Берлитион® 300 П N011433/01-220422, препарата Берлитион® 300 П N011434/01-180222, препарата Берлитион® 600 ЛП-001615-180322.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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-BER-05-2022-v1-print Одобрено: сентябрь 2022



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия



В разных дозах без лактозы!*



Реклама

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 антиреидными 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 надпочечников; нелеченная гипофизарная недостаточность; применение в период беременности в комбинации с антиреидными 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 левотирокина натрия принимают внутрь утром натощак, по крайней мере, за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. Таблетку можно делить на две равные части. 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 левотирокина 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 антиреидными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотирокина натрия. **Побочное действие.** При правильном применении левотирокина 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 инструкциях по медицинскому применению препаратов
L-тироксин 50 Берлин-Хеми П N008963-210421,
L-тироксин 75 Берлин-Хеми ЛСР-001294/08-220421,
L-тироксин 100 Берлин-Хеми П N008964-220421,
L-тироксин 125 Берлин-Хеми ЛСР-001807/08-210421,
L-тироксин 150 Берлин-Хеми ЛСР-001484/08-220421.



**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.

RU-LTh-08-2021-v1-print. Одобрено июль 2021