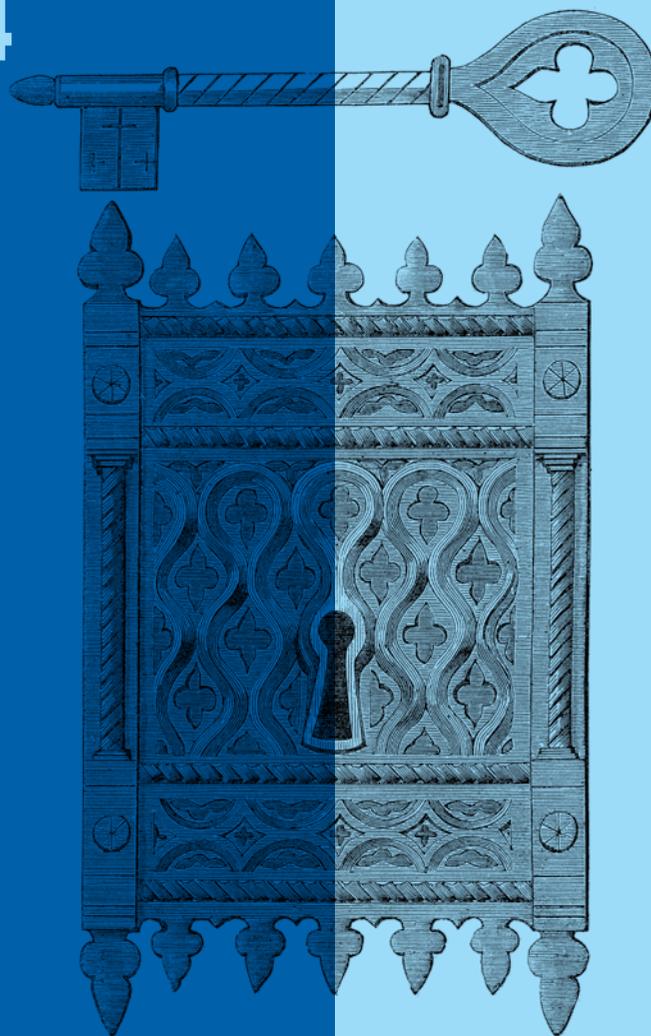


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **44** **ТОМ 20**  
**2024**



## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 5

Оценка  
клинико-экономической  
целесообразности  
применения  
фиксированной  
комбинации  
пиоглитазона  
и алоглиптина

6

Преимущества  
использования гликлазида МВ  
у пациентов  
с сахарным диабетом 2 типа  
в условиях пандемии  
COVID-19

16

Роль неалкогольной  
жировой болезни печени  
в развитии  
сахарного диабета 2 типа  
и актуальные методы  
ее лечения

46



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала



# СИОФОР®

МЕТФОРМИНА  
ГИДРОХЛОРИД 500, 850, 1000 мг

## КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНО- РЕЗИСТЕНТНОСТИ<sup>1,2</sup>

ПРИ САХАРНОМ  
ДИАБЕТЕ 2 ТИПА  
И ПРЕДИАБЕТЕ<sup>2</sup>

- ▶ В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет<sup>1</sup>
- ▶ Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии<sup>1\*</sup>
- ▶ Благоприятно воздействует на липидный обмен<sup>1</sup>



Препарат  
выбора<sup>2</sup> №1<sup>\*\*</sup>  
при СД 2 типа

1. Общая характеристика лекарственного препарата Сioфор® 500, Сioфор® 850, Сioфор® 1000.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дзюво, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. - 11-й выпуск - М.: 2023.

\* В моноterapiи, \*\* У пациентов с хронической болезнью печени или сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, высокого риска рекомендуется персонализированный подход.

Базовая информация о препарате Сioфор® 500/850/1000 от 11.07.2024.

Действующее вещество: метформин (в виде гидрохлорида), в дозе 500 мг, 850 мг и 1000 мг. Показания к применению: 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 дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля. **Способ применения и дозы:** внутрь, доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Взрослые. Монотерапия или в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами для перорального применения. Рекомендованная начальная доза препарата Сioфор 500 и Сioфор 850 составляет 2-3 таблетки в сутки, препарата Сioфор 1000 - 1/2 таблетки в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 3-4 таблетки препарата Сioфор 500, 2-3 таблетки препарата Сioфор 850 мг или 2 таблетки препарата Сioфор 1000. Максимальная суточная доза метформина составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. Дети и подростки до 18 лет. 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 крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема. Противопоказания: гиперчувствительность к метформину или к любому из вспомогательных веществ; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек (дегидратация при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок, клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тяжелой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; печеночная недостаточность, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, лактоацидоз (в том числе и в анамнезе) (применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиационной или рентгенологической исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипонатриевой диеты (менее 1000 мэкв в сутки); детский возраст до 10 лет; беременность. Отпускается по рецепту.

Ознакомьтесь  
с полной информацией  
о лекарственных препаратах  
Сioфор® 500/850/1000,  
ИСПОЛЬЗУЯ QR-КОДЫ

Сioфор®  
500



Сioфор®  
850



Сioфор®  
1000



Информация для специалистов  
здравоохранения.

**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕДПАРИИ**

000 «Берлин-Хеми/А.Медпарии, Россия, 123112, г. Москва,  
Пресненская набережная, д. 10, Б1 | Башня на Набережной, Блок Б,  
тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, связанном с применением препарата, сообщите об этом на  
электронный адрес: [AE-BC-RU@berlin-chemie.com](mailto:AE-BC-RU@berlin-chemie.com)

Эффективная фармакотерапия. 2024.  
Том 20. № 44.  
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

## 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)*  
Ю.А. ВАСЮК, *д.м.н., профессор (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)*  
Н.А. ДАЙХЕС, *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)*  
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)*  
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2024.  
Volume 20. Issue 44.  
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

## 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)*  
Yury A. VASUK, *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)*  
Nikolay A. DAIKHES, *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. KNYAZEV, *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)*  
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)*  
Kristina V. ORLOVA, *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)  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
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, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

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

### Кардиология и ангиология

Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,  
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),  
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),  
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,  
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,  
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,  
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,  
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,  
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,  
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Н.К. РУНИХИНА, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,  
В.В. СКИБИЦКИЙ, И.Д. СТРАЖЕСКО, Е.В. ШЛЯХТО,  
М.Ю. ЩЕРБАКОВА  
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

### 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. SINOPALNIKOVA, 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)  
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
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, Ye.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,  
N.S. TATAURSHCHIKOVA, I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

### 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.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,  
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),  
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),  
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,  
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,  
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,  
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,  
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,  
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,  
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,  
A.S. REVISHVILI, N.K. RUNIKHINA T.Z. SEISEMBEKOV,  
V.V. SKIBITSKY, I.D. STRAZHESKO, Ye.V. SHLYAKHTO,  
M.Yu. SHCHERBAKOVA  
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

### 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. PREOBRAZHENSAYA, 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, М.Б. БЫЧКОВ,  
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. МАЛЫШЕВ, 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

## Редакция

### **Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС**

**Выпускающие редакторы** Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректоры** О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,  
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. MALYSHEV, 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

## Editorial Staff

### **Editor-in-Chief T. CHEMERIS**

**Commissioning Editors** N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Correctors** O. GLAZKOVA, V. KALININA, Ye. PERVUSHINA

**Art Designers** T. AFONKIN, A. VITALYEVA, 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](http://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](http://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](http://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](http://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

## Клинические исследования

- А.С. КОЛБИН, А.А. КУРЫЛЕВ, Ю.Е. БАЛЫКИНА,  
М.А. ПРОСКУРИН, В.В. САЛУХОВ  
Сравнительная оценка применения фиксированной  
комбинации алоглиптина и пиоглитазона и других режимов  
пероральной сахароснижающей терапии у пациентов  
с сахарным диабетом 2 типа 6

## Клиническая эффективность

- Л.А. СУПЛОТОВА, А.И. ЛЯПУНОВА  
Пандемия COVID-19: второе дыхание гликлазида МВ  
в эпоху новой реальности 16

## Лекции для врачей

- А.М. МКРТУМЯН, А.Н. ОРАНСКАЯ  
Возможности применения ингибиторов дипептидилпептидазы 4  
в терапии сахарного диабета 2 типа с учетом  
персонализированного подхода 24
- С.Н. СТЯЖКИНА, Р.М. ИДИАТУЛЛИН, И.В. ФЕДОТОВА,  
С.А. АРУТЮНЯН, П.Г. САННИКОВ, Р.К. АЮБОВ,  
Ш.У. ТАХИРОВ  
Актуальные проблемы диагностики и лечения  
новообразований щитовидной железы 32

## Медицинский форум

- Йододефицитные заболевания: современные подходы  
к диагностике, лечению и профилактике 38
- Субклинический гипотиреоз:  
пациентоориентированный подход 42
- Роль неалкогольной жировой болезни печени  
в структуре сахарного диабета 2 типа 46
- Сахарный диабет 2 типа: ключевые моменты  
для изменения сахароснижающей терапии 50

# Contents

## Clinical Studies

- A.S. KOLBIN, A.A. KURYLEV, Yu.Ye. BALYKINA,  
M.A. PROSKURIN, V.V. SALUKHOV  
Comparative Evaluation of the Use of a Fixed Combination  
of Alogliptin and Pioglitazone and Other Regimens  
of Oral Hypoglycemic Therapy in Patients  
with Type 2 Diabetes Mellitus

## Clinical Efficacy

- L.A. SUPLOTOVA, A.I. LYAPUNOVA  
COVID-19 Pandemic: the Second Wind of Gliclazide MR  
in the Era of a New Reality

## Clinical Lectures

- A.M. MKRTUMYAN, A.N. ORANSKAYA  
Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors  
for Treating Type 2 Diabetes Mellitus with a Personalized  
Approach
- S.N. STYAZHKINA, R.M. IDIATULLIN, I.V. FEDOTOVA,  
S.A. ARUTYUNYAN, P.G. SANNIKOV, R.K. AYUBOV,  
Sh.U. TAKHIROV  
Current Problems in the Diagnosis and Treatment  
of Thyroid Tumors

## Medical Forum

- Iodine Deficiency Diseases: Modern Approaches  
to Diagnosis, Treatment and Prevention
- Subclinical Hypothyroidism:  
a Patient-Oriented Approach
- The Role of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Structure  
of Type 2 Diabetes Mellitus
- Type 2 Diabetes Mellitus: Key Points for Changing  
the Hypoglycemic Therapy



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

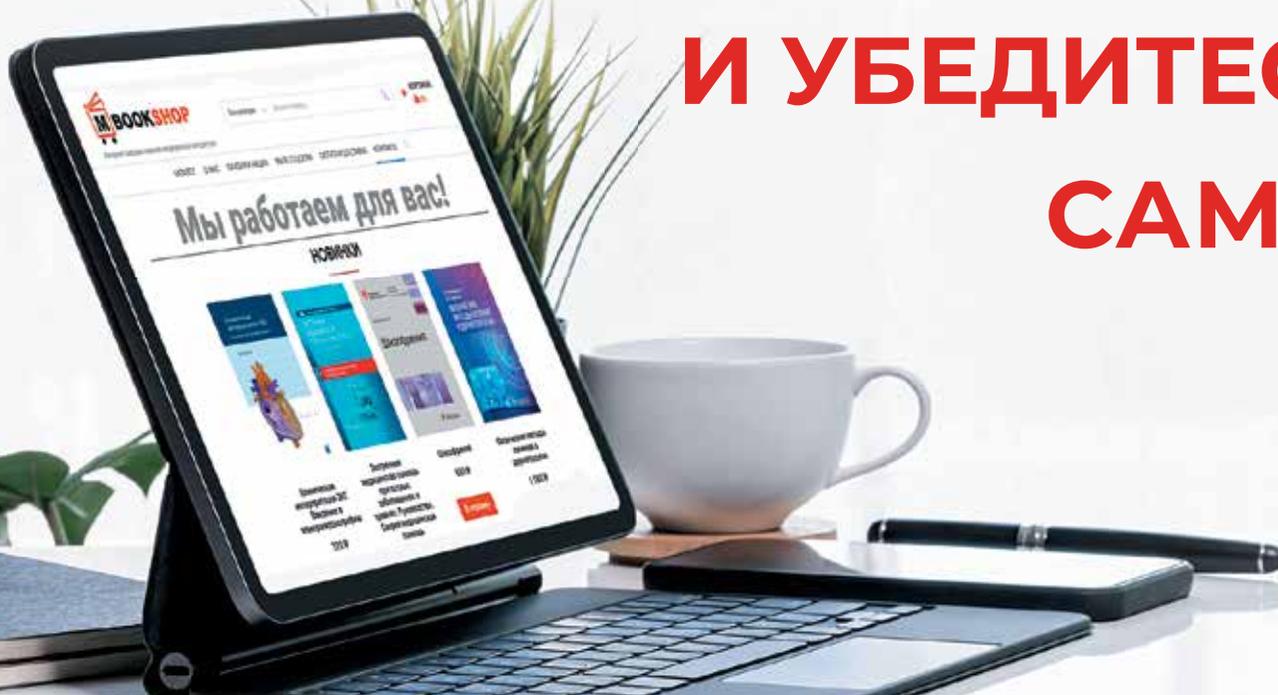
**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?  
Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!  
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ  
И УБЕДИТЕСЬ  
САМИ!**





<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>3</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

## Сравнительная оценка применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона и других режимов пероральной сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

А.С. Колбин<sup>1,2</sup>, А.А. Курылев<sup>1</sup>, Ю.Е. Балыкина<sup>2</sup>, М.А. Проскурин<sup>2</sup>, В.В. Салухов<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Алексей Сергеевич Колбин, alex.kolbin@mail.ru

Для цитирования: Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е. и др. Сравнительная оценка применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона и других режимов пероральной сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (44): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-44-6-14

Лечение сахарного диабета (СД) 2 типа заключается в модификации образа жизни с использованием неинсулиновых, в абсолютном большинстве случаев пероральных сахароснижающих препаратов с последующим переходом на препараты инсулина при невозможности контроля заболевания.

Более поздний переход на инсулинотерапию свидетельствует о меньших темпах прогрессирования заболевания и предпочтителен с клинической точки зрения.

**Цель исследования** – оценить клинико-экономическую целесообразность применения фиксированной комбинации пиоглитазона и алоглиптина (препарата Инкресинк) по сравнению с использованием других режимов пероральной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа.

**Материал и методы.** Была разработана клинико-экономическая модель двухэтапного лечения СД 2 типа: первый этап – применение пероральных сахароснижающих препаратов, второй этап – инсулинотерапия. Исследование проводили с позиции системы здравоохранения. Учитывались прямые медицинские затраты на пероральные сахароснижающие препараты и инсулинотерапию, самоконтроль уровня глюкозы, мониторинг СД, лечение сердечно-сосудистых осложнений СД и гипогликемии.

Горизонт моделирования – десять лет, размер моделируемой когорты – 10 000 пациентов.

**Результаты.** При десятилетнем горизонте моделирования наибольшие средневзвешенные прямые затраты системы здравоохранения в расчете на одного пациента для терапии комбинацией «метформин + ингибитор дипептидилпептидазы 4» составили 29 593,2 руб./год. Суммарные прямые затраты при использовании комбинации «метформин + пиоглитазон + алоглиптин» оказались на 25% меньше, достигнув 22 246,2 руб./год.

По прошествии одного года суммарные затраты в группах «метформин + пиоглитазон + алоглиптин» и «метформин + ингибитор дипептидилпептидазы 4» не различались. В последующем в группе «метформин + ингибитор дипептидилпептидазы 4» суммарные затраты превысили затраты в группе «метформин + пиоглитазон + алоглиптин». Комбинация «метформин + пиоглитазон + алоглиптин» в отличие от комбинации «метформин + ингибитор дипептидилпептидазы 4» продемонстрировала большую экономическую целесообразность из-за меньшего количества пациентов, переходящих на инсулинотерапию. При этом экономический эффект ощущался уже через год от начала применения.

**Заключение.** Комбинация «метформин + пиоглитазон + алоглиптин» по сравнению с комбинацией «метформин + ингибитор дипептидилпептидазы 4» является экономически более целесообразной на горизонтах моделирования один год и более.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсулинотерапия, пиоглитазон, алоглиптин, клинико-экономический анализ



## Введение

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией вследствие нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов вместе. Хроническая гипергликемия ассоциирована с повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1].

Согласно данным Федерального регистра СД, на 1 сентября 2024 г. в России на диспансерном учете состояло 5,265 млн больных, из них 4,86 млн – с СД 2 типа, 293 тыс. – с СД 1 типа, 111 тыс. – с другими типами диабета [2].

Современное управление СД 2 типа подразумевает изменение образа жизни (соблюдение диеты, увеличение физических нагрузок), снижение массы тела, а также прием пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП).

Критерием эффективности сахароснижающей терапии является достижение и длительное сохранение целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c). В зависимости от исходного уровня HbA1c для контроля заболевания может назначаться как монотерапия метформином, так и комбинация двух и более ПССП разных фармакологических групп [1].

Серьезной проблемой практической диабетологии является недостижение целей гликемического контроля у значительной части пациентов, в том числе на моно- и двойной комбинированной терапии ПССП. Так, согласно данным Федерального регистра СД, уровень HbA1c выше 7,5% среди получающих только метформин (35,5% всех больных СД 2 типа) выявлен более чем у 18,6%, среди получающих двойную терапию метформином и производными сульфонилмочевины (24,8%) – у 40,4%, среди получающих терапию метформином и ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) (8,2%) – у 30,4%.

Сочетанное применение метформина с иДПП-4 и пиоглитазоном, а также метформина с производными сульфонилмочевины признано рациональным [2]. При этом комбинация иДПП-4 и пиоглитазона обладает рядом преимуществ вследствие положительного влияния и на инсулинорезистентность, и на функцию  $\beta$ -клеток [3]. Известно, что пиоглитазон активирует специфические ядерные рецепторы ( $\gamma$ -рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом), что приводит к увеличению чувствительности к инсулину клеток печени, жировой ткани и скелетных мышц. Пиоглитазон уменьшает выработку глюкозы в печени и увеличивает периферическую утилизацию глюкозы при инсулинорезистентности [4]. Раннее начало терапии пиоглитазоном характеризуется хорошим контролем гликемии, длительным эффектом и замедлением прогрессирования СД 2 типа [5]. Кроме того, в проспективных рандомизированных клинических исследованиях PROactive и IRIS пиоглитазон продемонстрировал способность снижать частоту развития больших атеросклеротических событий у пациентов как с СД 2 типа, так и с предиабетом/инсулинорезистентностью и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями, что может быть обусловлено его плейотропными эффектами. Речь, в частности, идет о снижении артериального давления, концентрации провоспалительных

цитокинов и протромботических факторов, антиатерогенном воздействии, что способствует улучшению состояния сосудистой стенки, уменьшению объема висцерального жира с мобилизацией жира из печени [6].

Подобная доказательная база делает Инкресинк, в состав которого входит пиоглитазон, самым доступным на сегодняшний день препаратом для болезней-модифицирующей терапии.

## Цель исследования

Целью настоящего исследования стала оценка клинико-экономической целесообразности применения фиксированной комбинации пиоглитазона и алоглиптина (препарата Инкресинк) по сравнению с использованием других режимов пероральной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа.

## Материал и методы

При разработке методологии клинико-экономического анализа использовали методические рекомендации Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи [7, 8], государственные стандарты [9, 10], а также руководства по проведению такого рода исследований [11]. При проведении фармакоэкономического анализа методом анализа влияния на бюджет рассчитывали общую сумму прямых медицинских затрат для сравниваемых альтернатив, а также разницу расходов (экономия бюджета/дополнительные затраты бюджета), связанную с применением фиксированной комбинации пиоглитазона и алоглиптина по сравнению с использованием других вариантов сахароснижающей терапии.

Исследование проводили с позиции системы здравоохранения. Рассматривались только прямые медицинские затраты в системе здравоохранения отдельно:

- ✓ для бюджета субъекта РФ на осуществление программ льготного лекарственного обеспечения;
  - ✓ для бюджета системы обязательного медицинского страхования (ОМС) на оказание медицинской помощи.
- Горизонт моделирования был выбран равным десяти годам.

Для включения в модель параметров и их значений был проведен систематический поиск клинических исследований фиксированной комбинации «алоглиптин + пиоглитазон», а также исследований пиоглитазона и алоглиптина (табл. 1) [12–15].

С целью построения кривой, характеризующей долю пациентов, переходящих на инсулинотерапию при применении комбинации «алоглиптин + пиоглитазон», были использованы результаты исследования A. Scheen и соавт. [14]. Аппроксимацию кривых выполняли методом линейной регрессии, оцифровку самих кривых – с применением программы Digitizeit.

Для построения средневзвешенной кривой, характеризующей группу иДПП-4, был проведен систематический поиск клинических исследований препаратов данной группы. В каждом из отобранных исследований осуществляли поиск значения количества пациентов, перешедших на фоне применения комбинации «метформин + иДПП-4» на инсулинотерапию через 12, 24 и 36 месяцев (табл. 2) [16–19].



Таблица 1. Результаты отбора клинических исследований, используемых при построении модели

Автор исследования, год	Группы сравнения	Количество пациентов, абс.	Критерии эффективности
J. Rosenstock и соавт., 2010 [12]	Алоглиптин	164	Δ HbA1c % пациентов с уровнем HbA1c ≤ 6,5% % пациентов с уровнем HbA1c ≤ 7,0%
	Пиоглитазон	163	
	Алоглиптин (12,5 мг) + пиоглитазон (30 мг)	163	
	Алоглиптин (25 мг) + пиоглитазон (30 мг)	164	
R. Pratley и соавт., 2009 [13]	Пиоглитазон	97	% пациентов с уровнем HbA1c ≤ 7,0% % пациентов со снижением уровня HbA1c ≥ 1,0%
	Алоглиптин (12,5 мг) + пиоглитазон	197	
	Алоглиптин (25 мг) + пиоглитазон	199	
A. Scheen и соавт., 2009 [14]	Метформин	253	Δ HbA1c % пациентов с уровнем HbA1c ≤ 6,5% % пациентов с уровнем HbA1c ≤ 7,0% Время начала инсулинотерапии % пациентов, начавших инсулинотерапию
	Пиоглитазон + метформин	261	
	Сульфонилмочевина + пиоглитазон	508	
	Сульфонилмочевина	493	
O. Vaccaro и соавт., 2017 [15]	Метформин + пиоглитазон	1535	Динамика уровня HbA1c Смерть от любых причин Нефатальный инфаркт миокарда Нефатальный инсульт Коронарная реваскуляризация
	Метформин + сульфонилмочевина	1493	

Таблица 2. Отобранные для анализа исследования препаратов из группы иДПП-4

Автор исследования, год	Препарат из группы иДПП-4	% пациентов, перешедших на инсулинотерапию		
		через 12 месяцев	через 24 месяца	через 36 месяцев
D.R. Matthews и соавт., 2019 [16]	Вилдаглиптин	2,9	9,0	18,1
J.B. Green и соавт., 2015 [17]	Ситаглиптин	3,2	6,4	9,8
W.B. White и соавт., 2018 [18]	Алоглиптин	8,9	14,9	15,0
J. Rosenstock и соавт., 2019 [19]	Линаглиптин	7,8	15,0	20,0

С учетом ряда допущений и в отсутствие прямых сравнительных рандомизированных клинических испытаний по данной модели построены кривые, характеризующие долю пациентов, переходящих на инсулинотерапию с течением времени, из групп сульфонилмочевины, «алоглиптин + пиоглитазон» и иДПП-4, применявшихся на фоне терапии метформин (рис. 1). Анализ кривых показал, что с каждым месяцем количество пациентов, переходящих на инсулинотерапию в группах «метформин + сульфонилмочевина» и «метформин + иДПП-4», было существенно больше, чем в группе «метформин + пиоглитазон + алоглиптин».

Для проведения клинико-экономических расчетов была построена модель Маркова, схематично представленная на рис. 2.

Моделирование осуществляли на гипотетической когорте из 10 000 пациентов с последующим расчетом средних затрат на одного пациента. Интервал между переходами в модели Маркова был равен одному месяцу. В исследовании A. Scheen и соавт. [14] длительность наблюдения составила 36 месяцев. Однако для целей настоящего исследования длительность наблюдения была увеличена до десяти лет (120 месяцев). Значения количества пациентов, переходящих на инсулинотерапию на горизонте моделирования от 36 до 120 месяцев, были получены путем продления аппроксимированных прямых, представленных на рис. 1.

Частота развития кардиоваскулярных осложнений для сравниваемых в модели групп пациентов приведена в табл. 3 [15, 18–21].

Перечень прямых затрат системы здравоохранения:

- ✓ стоимость ПССП (метформин, пиоглитазон + алоглиптин, сульфонилмочевина, иДПП-4) (бюджет субъекта РФ);
- ✓ стоимость инсулинотерапии, в том числе тест-полосок и глюкометров для самоконтроля уровня глюкозы (бюджет субъекта РФ);
- ✓ затраты на мониторинг состояния пациента с СД 2 типа в течение одного года при условии отсутствия осложнений (бюджет ОМС);

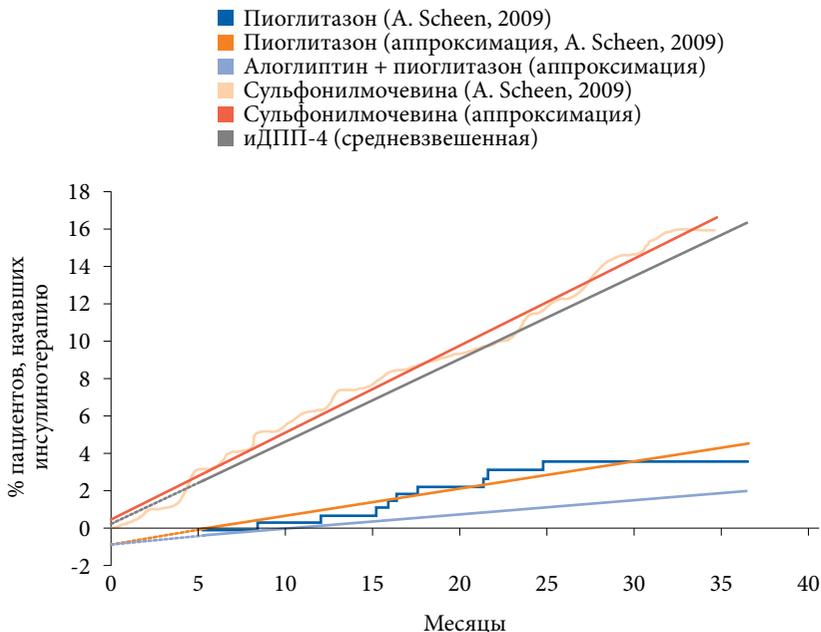


Рис. 1. Результаты аппроксимации кривых, характеризующих количество пациентов, переходящих на инсулинотерапию



✓ стоимость лечения и реабилитации при возникновении сердечно-сосудистых осложнений (бюджет ОМС).

Стоимость ПССП и препаратов инсулина оценивали по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (табл. 4) [4, 14, 16–19, 21, 22].

Затраты на мониторинг состояния пациентов с СД 2 типа, а также на лечение осложнений оценивали в соответствии с Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи ФФОМС [23] и Программой государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи [24].

Стоимость тест-полосок для самоконтроля уровня глюкозы в крови определяли по данным открытых источников интернет-аптек [25, 26].

## Результаты

В основном сценарии была оценена стоимость подходов к лечению пациентов целевой группы. Рассчитаны суммарные затраты при применении сравниваемых стратегий. Полученные результаты представлены на рис. 3–6.

При рассмотрении суммарных прямых затрат в расчете на моделируемую когорту пациентов в группе «метформин + иДПП-4» за десять лет они составили 2 959 323 099 руб.



Рис. 2. Схематичное представление модели Маркова

В группе «метформин + пиоглитазон + алоглиптин» тактовые оказались на 25% ниже – 2 224 617 371 руб.

Разница в основном возникла из-за разной стоимости ПССП, а также инсулинотерапии (рис. 2 и 4). Так, в группе «метформин + пиоглитазон + алоглиптин» затраты на ПССП составили 1 983 001 172 руб. в расчете на целевую популяцию, в то время как в группе «метформин + иДПП-4» соответствующая сумма была на 32,8% меньше – 1 333 609 400 руб. При этом в группе «метформин + иДПП-4» относительно группы «метформин + пиоглитазон + алоглиптин» затраты на инсулинотерапию были

Таблица 3. Частота развития осложнений для сравниваемых в модели групп пациентов

Осложнение	Метформин + пиоглитазон + алоглиптин		Метформин + сульфонилмочевина		Метформин + иДПП-4	
	на 100 пациенто-лет	для моделируемой когорты 10 000 пациентов в течение 10 лет (120 месяцев), 100 000 пациенто-лет	на 100 пациенто-лет	для моделируемой когорты 10 000 пациентов в течение 10 лет (120 месяцев), 100 000 пациенто-лет	на 100 пациенто-лет	для моделируемой когорты 10 000 пациентов в течение 10 лет (120 месяцев), 100 000 пациенто-лет
Инфаркт миокарда [20]	1,76	1760	2,41	2410	2,18 [19]	2180
Инсульт [21]	1,85	1850	3,41	3410	1,06 [19]	1060
Коронарная реваскуляризация [20]	2,68	2680	3,31	3310	2,12 [19]	2120
Тяжелая гипогликемия [15]	0,02	20	0,32	320	0,13 [18]	130
Нетяжелая гипогликемия [15]	1,91	1910	6,48	6480	3,0 [18]	3000

Таблица 4. Стоимость лечения ПССП

Лекарственные средства	Форма выпуска	Цена с НДС 10%, руб.	Средняя суточная доза, мг	Стоимость 1 месяца (30 дней) терапии, руб.	Средняя стоимость 1 месяца (30 дней) терапии, руб.
Пиоглитазон + алоглиптин (Инкресинк)	Таблетки по 25 мг + 30 мг, 28 штук	1477,40*	1 таблетка (25 мг + 30 мг) [4]	1582,93	1582,93
Производные сульфонилмочевины (глибенкламид)	Таблетки по 3,5 мг, 120 штук	140,97 [21]	9,9 [14]	99,69	99,69
Вилдаглиптин (Илдиглип)	Таблетки по 50 мг, 60 штук	1261,66	100 [16]	1261,66	1383,36
Ситаглиптин (Сиглетик-Акрихин)	Таблетки по 100 мг, 28 штук	1199,08	100 [17]	1284,73	
Алоглиптин (Випидия)	Таблетки по 25 мг, 28 штук	1246,71	25 [18]	1335,76	
Линаглиптин (Тражента)	Таблетки по 5 мг, 30 штук	1651,27	5 [19]	1651,27	

\* Цена, указанная в протоколе заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, от 27.08.2024.

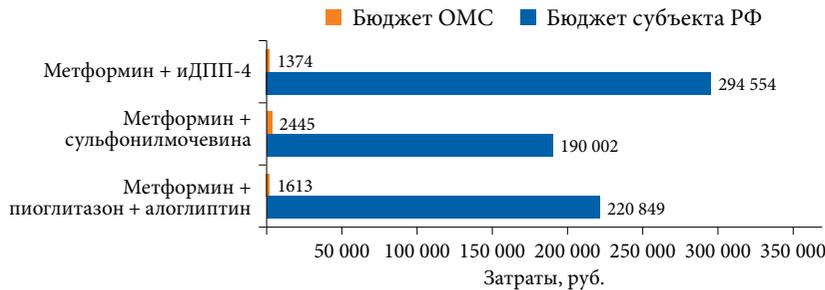


Рис. 3. Средние затраты в расчете на одного пациента на конец периода моделирования (десять лет)

- Бюджет ОМС. Лечение и реабилитация при возникновении сердечно-сосудистых осложнений
- Бюджет ОМС. Мониторинг пациента с СД 2 типа при условии отсутствия осложнений
- Бюджет субъекта РФ. Стоимость инсулинотерапии
- Бюджет субъекта РФ. Стоимость ПССП

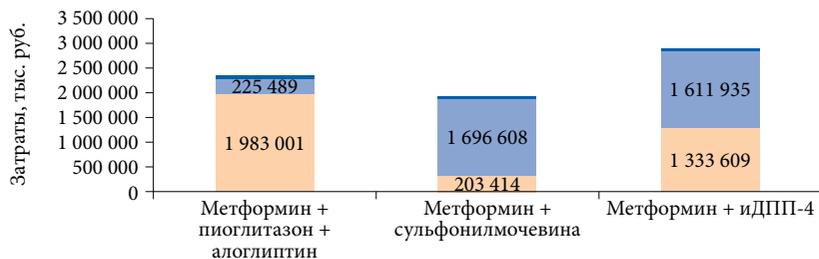


Рис. 4. Суммарные затраты в расчете на моделируемую целевую популяцию (10 000 пациентов)

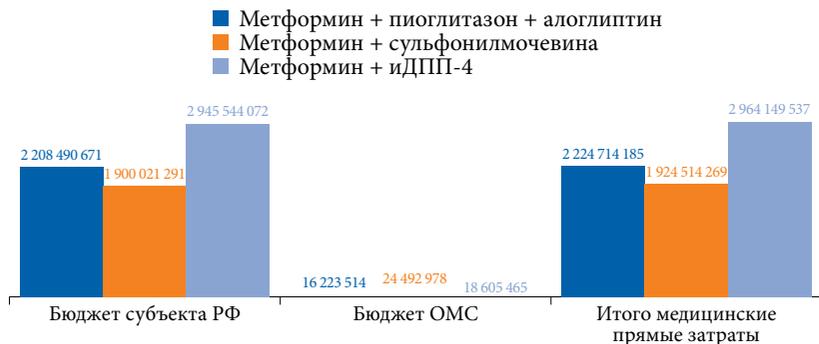


Рис. 5. Структура суммарных затрат в расчете на моделируемую целевую популяцию, руб.



Рис. 6. Структура прямых медицинских затрат в расчете на моделируемую целевую популяцию, руб.

в 7,1 раза больше – 1 611 934 671 против 225 489 499 руб. Следует также отметить, что наибольшая стоимость инсулинотерапии зафиксирована при использовании комбинации «метформин + сульфонилмочевина» – 1 696 607 699 руб., что превышает соответствующие затраты в группе «метформин + пиоглитазон + алоглиптин» в 7,5 раза.

При выделении затрат бюджета субъекта РФ и бюджета ОМС большая часть нагрузки приходилась на бюджет субъекта РФ.

Помесячная динамика суммарных затрат нарастающим итогом представлена на рис. 7.

Исходя из данных, представленных на рис. 7, к 12-му месяцу суммарные затраты в группах «метформин + иДПП-4» и «метформин + пиоглитазон + алоглиптин» сравнялись, в последующем в группе «метформин + иДПП-4» они превысили таковые в группе «метформин + пиоглитазон + алоглиптин». Разница в затратах прежде всего обусловлена количеством пациентов, переходящих на инсулинотерапию. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного изменения значения ключевых параметров модели (изменение стоимости лекарственного препарата и частоты развития осложнений). Анализ чувствительности подтвердил выводы, полученные в основном сценарии.

## Обсуждение

Клинико-экономический анализ целесообразности применения разных ПССП при СД 2 типа проведен в условиях экономики РФ не впервые. Большинство ранее выполненных исследований были посвящены сравнительному анализу двух или нескольких ПССП [27] без учета последующего перехода пациента на инсулинотерапию и ее экономической нагрузки. Авторы ряда сравнительных клинико-экономических исследований препаратов инсулина [28–30] рассматривали только этап инсулинотерапии без учета предшествующей терапии ПССП. Таким образом, отличительной особенностью настоящего исследования стала попытка объединить в одном клинико-экономическом анализе затраты как на ПССП, так и на инсулинотерапию, то есть оценить наиболее полно стоимость лечения пациента с СД 2 типа лекарственными средствами. Еще одной особенностью работы является то, что в качестве критерия эффективности был выбран не используемый в большинстве работ уровень гликированного гемоглобина, а такой показатель, как % пациентов, перешедших на инсулинотерапию. Выбранный критерий позволяет провести полноценное моделирование этапов лечения и объединить в одну модель терапию ПССП и инсулинотерапию. Кроме того, он представляется как более интегральный показатель успешности проводимой терапии, поскольку подразумевает не только достижение целевых параметров углеводного обмена, но и косвенную оценку влияния сахароснижающих препаратов на функцию и сохранность пула β-клеток поджелудочной железы.

Важно добавить, что инициация инсулинотерапии в большинстве случаев подразумевает увеличение массы тела, что обусловлено увеличением потребления калорий вследствие повышения аппетита и опасением развития гипогликемии, а также инсулин-индуцированным увеличением безжировой массы тела, связанным с его анаболическими эффек-

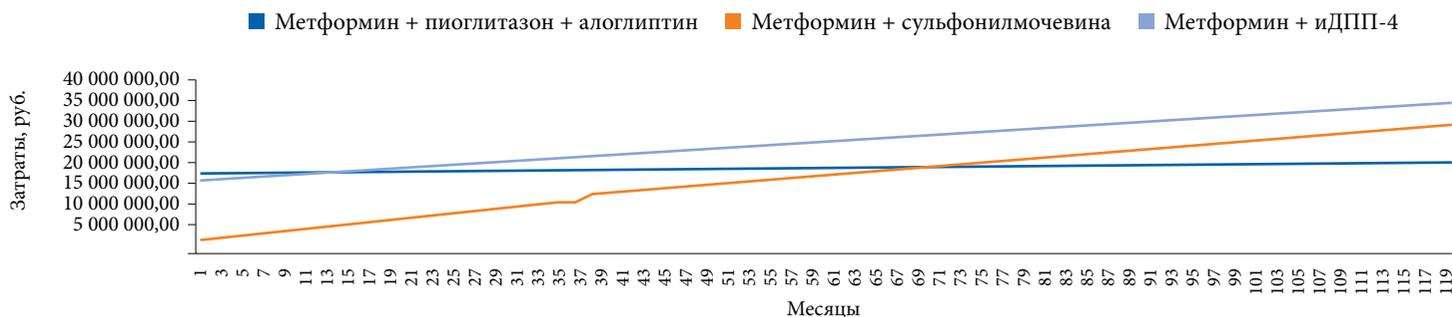


Рис. 7. Помесячная динамика суммарных затрат в группах сравнения нарастающим итогом

тами. Так, в исследовании UKPDS у пациентов с СД 2 типа после перевода на инсулинотерапию масса тела оказалась на 4 кг больше, чем у получавших ПССП [31]. Улучшение контроля гликемии со снижением уровня HbA1c на каждый 1% подразумевало увеличение веса на 2 кг.

Как показано в многочисленных исследованиях, у пациентов с СД 2 типа подобное увеличение массы тела, а также проатерогенные, провоспалительные, прокоагулянтные, митогенные эффекты высокодозовой инсулинотерапии (более 0,6 ЕД/кг) способны привести к повышению кардиоваскулярного и онкологического риска, а также к ухудшению почечных исходов [32–34].

При этом важно учитывать, что, несмотря на установленную дозозависимую связь проводимой инсулинотерапии и неблагоприятных исходов, достижение целевых показателей гликемии в реальной клинической практике нередко подразумевает постоянное возрастание доз, способствующее увеличению веса и новому пересмотру количества вводимого инсулина.

Предотвращение или отсрочка назначения инсулинотерапии имеет огромное клиническое значение, поскольку это будет дополнительно снижать вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, ассоциированных с применением высоких доз инсулина. Это обстоятельство необходимо учитывать в отношении двойной комбинированной терапии метформином и производным сульфонилмочевины, которая, согласно результатам нашего исследования, существенно чаще способствует переводу на инсулинотерапию, чем тройная комбинированная терапия метформином, алоглиптином и пиоглитазоном. Однако ввиду ее дешевизны и сложности моделирования рисков инсулинотерапии с оценкой непрямых затрат на проведение таковой не представляется возможным корректно сопоставить их клинико-экономические показатели.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые было показано, что применение на ранних этапах лечения ПССП, способных отсрочить начало инсулинотерапии, имеет значимые клинические преимущества, существенные экономические выгоды, которые, однако, становятся очевидными только на длительных горизонтах планирования.

## Выводы

1. Непрямое сравнительное исследование показало, что комбинация метформина, пиоглитазона и алоглиптина характеризуется большей эффективностью, выражающейся в наименьшем количестве пациентов, переводимых на инсулинотерапию.

2. При горизонте моделирования десять лет наибольшие средневзвешенные прямые затраты в расчете на одного пациента были при применении комбинации «метформин + иДПП-4» (29 593,2 руб./год), а суммарные прямые затраты при использовании комбинации «метформин + пиоглитазон + алоглиптин» оказались на 25% меньше (22 246,2 руб./год).

3. По прошествии одного года суммарные затраты в группах «метформин + пиоглитазон + алоглиптин» и «метформин + иДПП-4» оказались одинаковыми, в последующем в группе «метформин + иДПП-4» суммарные затраты превысили таковые в группе «метформин + пиоглитазон + алоглиптин».

4. Комбинация «метформин + пиоглитазон + алоглиптин» по сравнению с комбинацией «метформин + иДПП-4» является экономически более целесообразной вследствие меньшего количества пациентов, переходящих на инсулинотерапию, при этом эффект экономии отмечается через год от начала ее применения.

5. Двойная комбинированная терапия метформином и производным сульфонилмочевины ассоциирована со значимо более высоким риском перевода на инсулинотерапию, чем тройная комбинированная терапия метформином, пиоглитазоном и алоглиптином. Однако затраты на комбинацию «метформин + сульфонилмочевина» не превышают 4% среднегодовых затрат на одного пациента. Таким образом, применение этих лекарственных препаратов не оказывает влияние на результаты клинико-экономического анализа.

## Практические рекомендации

1. Комбинация «метформин + пиоглитазон + алоглиптин» характеризуется большей эффективностью по сравнению с другими схемами лечения, что выражается в снижении количества пациентов, переводимых на инсулин.

2. Комбинация «метформин + пиоглитазон + алоглиптин» по сравнению с комбинацией «метформин + иДПП-4» является экономически более целесообразной.

3. Пациенты, не достигающие гликемического контроля (целевого уровня HbA1c) на фоне монотерапии метформином или двойной комбинированной терапии метформином с производным сульфонилмочевины или метформином с иДПП-4, получают дополнительную пользу от назначения фиксированной комбинации пиоглитазона и алоглиптина (препарата Инкресинк) в дополнение к монотерапии метформином или вместо производного сульфонилмочевины либо иДПП-4 в виде улучшения показателей углеводного обмена и перспективы отсрочки инсулинотерапии. ☺



## Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023.
2. Российская ассоциация эндокринологов. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2022 // [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_2).
3. DeFronzo R., Burant C., Fleck P., et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (5): 1615–1622.
4. Общая характеристика лекарственного препарата Инкресинк. ЛП-№(000188)-(ПГ-РУ) от 13.12.2022.
5. Soccio R., Chen E., Lazar M. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2014; 20 (4): 573–591.
6. Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиопротективных свойств. *Медицинский совет.* 2022; 16 (10): 10–21.
7. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. 2018.
8. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. 2018.
9. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 57525-2017 «Клинико-экономические исследования. Общие требования» (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 06.07.2017 № 655-ст).
10. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 56044-2014 «Оценка медицинских технологий. Общие положения» (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 11.06.2014 № 568-ст).
11. Оценка медицинских технологий. Рекомендации / под ред. Ю.Б. Белоусова. М.: Издательство ОКИ, 2013.
12. Rosenstock J., Inzucchi S., Seufert J., et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33 (11): 2406–2408.
13. Pratley R., Reusch J., Fleck P., et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25 (10): 2361–2371.
14. Scheen A., Tan M., Betteridge D., et al. Long-term glycaemic effects of pioglitazone compared with placebo as add-on treatment to metformin or sulphonylurea monotherapy in PROactive (PROactive 18). *Diabet. Med.* 2009; 26 (12): 1242–1249.
15. Vaccaro O., Masulli M., Nicolucci A., et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (11): 887–897.
16. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019; 394 (10208): 1519–1529.
17. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 232–242.
18. White W.B., Heller S.R., Cannon C.P., et al. Alogliptin in patients with type 2 diabetes receiving metformin and sulphonylurea therapies in the EXAMINE trial. *Am. J. Med.* 2018; 131 (7): 813–819.e5.
19. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E., et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321 (1): 69–79.
20. Erdmann E., Dormandy J., Charbonnel B., et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (17): 1772–1780.
21. Wilcox R., Bousser M., Betteridge D., et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007; 38 (3): 865–873.
22. Государственный реестр предельных отпускных цен на лекарственные средства // <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
23. Письмо Минздрава России от 26.01.2023 № 31-2/И/2-1075 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» (вместе с Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования, утв. Минздравом России № 31-2/И/2-1075, ФФОМС № 00-10-26-2-06/749 от 26.01.2023).
24. Постановление Правительства РФ от 28.12.2023 № 2353 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов».
25. Тест-полоски OneTouch Select Plus 100 шт. // [https://www.eapteka.ru/spb/goods/id288958/?utm\\_source=yandex&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=yd\\_hand\\_dsa\\_all\\_all\\_kw\\_rus&utm\\_content=ST:search%7CS:none%7CAP:no%7CPT:premium%7CP:1%7CDT:desktop%7CRI:2%7CRN:Санкт-Петербург%7CCI:75948537%7CGI:4959657257%7CPI:2636243%7CAI:12380683631%7CKW:%7CMT:%7CMK:&utm\\_term=&yclid=7225810922457792511](https://www.eapteka.ru/spb/goods/id288958/?utm_source=yandex&utm_medium=cpc&utm_campaign=yd_hand_dsa_all_all_kw_rus&utm_content=ST:search%7CS:none%7CAP:no%7CPT:premium%7CP:1%7CDT:desktop%7CRI:2%7CRN:Санкт-Петербург%7CCI:75948537%7CGI:4959657257%7CPI:2636243%7CAI:12380683631%7CKW:%7CMT:%7CMK:&utm_term=&yclid=7225810922457792511).

# Инкресинк®

алоглиптин+пиоглитазон

- улучшает гликемический контроль (снижение HbA1c до -1,7%)<sup>1,2</sup>
- удерживает гликемию 5 и более лет<sup>3,4</sup>
- оказывает кардиопротективный эффект<sup>5,6,7</sup>
- позволяет отложить начало инсулинотерапии<sup>8</sup>



- Инкресинк® включён в Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.
- Доказанная профилактика инсульта и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа<sup>9</sup>.

1. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2010;33:2406-2408 2. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Pratley RE. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):1615-1622. doi:10.1210/jc.2011-2243 3. Eldor R, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion. Diabetes Care. 2013;36 Suppl 2(Suppl 2):S162-S174. doi:10.2337/dcS13-2003 4. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2019;16(2):133-143. doi:10.1177/1479164118825376 5. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E, PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive 10) [published correction appears in Am Heart J. 2008 Aug;156(2):255]. Am Heart J. 2008;155(4):712-717. doi:10.1016/j.ahj.2007.11.029 6. Erdmann E., Dormandy J., Charbonnel B. et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. J Am Coll Cardiol. 2007 May 1;49(17):1772-80. doi: 10.1016/j.jacc.2006.12.048 7. Wilcox R., Bousser M., Betteridge DJ et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke. 2007 Mar;38(3):865-73. doi: 10.1161/01.STR.0000257974.06317.49 8. Scheen A.J., et al. Diabet. Med. 2009; 26: 1242-1249. 9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.; 2023.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.  
На правах рекламы. Дата выпуска: октябрь 2024.



АО «НИЖФАРМ», 603105, Россия,  
г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.  
Тел.: +7 (831) 278-80-88  
+7 (800) 250-50-00.  
Факс: +7 (831) 430-72-13,  
www.nizhpharm.ru  
POS-20250801-1096



Для просмотра инструкции по применению отсканируйте QR-код.



Больше информации на сайте [www.endocrinology.ru](http://www.endocrinology.ru) - отсканируйте QR-код!



26. Ланцеты одноразовые Delica Plus OneTouch, 100 шт. // [https://zdravcity.ru/p\\_lancety-odnorazovye-uantach-delika-pljus-n100-0146941.html?utm\\_medium=cpc&utm\\_source=yandex&utm\\_campaign=ZDR\\_y\\_srch\\_dinamic\\_rf%7C91723573&utm\\_term=&utm\\_content=mpid\\_ZDR\\_y\\_srch\\_dinamic\\_rf%7Ck50id%7C01000004875555\\_4875555%7Ccid%7C91723573%7Cgid%7C5250533692%7Caid%7C14725652474%7Ccadp%7Cno%7Cpos%7Cpremium4%7Csrc%7Csearch\\_none%7Cdcv%7Cdesktop%7C%7Cdop%&k50id=01000004875555\\_4875555&etext=2202.N8wpr4lnagAc8N\\_MnFA\\_8O98\\_GsquTILWO-Ag-C0YorsVKHLHttX4s9BDOdU9M9J-np-vfjklRrfn9Td6SJgEDbXBiM9Rse5ze9cyMoUa3IGaDFiTMcZokOBhjwghMmsZ2VxbGx2dWltYm9rYXpkcQ](https://zdravcity.ru/p_lancety-odnorazovye-uantach-delika-pljus-n100-0146941.html?utm_medium=cpc&utm_source=yandex&utm_campaign=ZDR_y_srch_dinamic_rf%7C91723573&utm_term=&utm_content=mpid_ZDR_y_srch_dinamic_rf%7Ck50id%7C01000004875555_4875555%7Ccid%7C91723573%7Cgid%7C5250533692%7Caid%7C14725652474%7Ccadp%7Cno%7Cpos%7Cpremium4%7Csrc%7Csearch_none%7Cdcv%7Cdesktop%7C%7Cdop%&k50id=01000004875555_4875555&etext=2202.N8wpr4lnagAc8N_MnFA_8O98_GsquTILWO-Ag-C0YorsVKHLHttX4s9BDOdU9M9J-np-vfjklRrfn9Td6SJgEDbXBiM9Rse5ze9cyMoUa3IGaDFiTMcZokOBhjwghMmsZ2VxbGx2dWltYm9rYXpkcQ).
27. Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Фармакоэкономическая оценка ипраглифлозина в комбинации с метформином в сравнении с другими режимами терапии сахарного диабета 2 типа. Качественная клиническая практика. 2020; 5: 50–63.
28. Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е. и др. Фармакоэкономический анализ применения инсулина аспарт + никотинамид в сравнении с инсулином аспарт у пациентов с сахарным диабетом. Фармакоэкономика: теория и практика. 2021; 9 (4): 5–11.
29. Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е. и др. Фармакоэкономический анализ применения готовой комбинации инсулина деглудек сверхдлительного действия и инсулина аспарт (Райзодер® Флекстач®) в сравнении с другими режимами инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа. Фармакоэкономика: теория и практика. 2020; 8 (4): 17–27.
30. Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е. и др. Экономическая оценка интенсификации инсулинотерапии для эффективного и безопасного контроля сахарного диабета 2-го типа. Качественная клиническая практика. 2019; 2: 25–34.
31. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352 (9131): 837–853.
32. Roumie C.L., Greevy R.A., Grijalva C.G., et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulphonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. JAMA. 2014; 311 (22): 2288–2296.
33. Kolb H., Kempf K., Röhlings M., Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. BMC Med. 2020; 18 (1): 224.
34. Hung A.M., Roumie C.L., Greevy R.A., et al. Comparative effectiveness of second-line agents for the treatment of diabetes type 2 in preventing kidney function decline. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2016; 11 (12): 2177–2185.

## Comparative Evaluation of the Use of a Fixed Combination of Alogliptin and Pioglitazone and Other Regimens of Oral Hypoglycemic Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

A.S. Kolbin<sup>1,2</sup>, A.A. Kurylev<sup>1</sup>, Yu.Ye. Balykina<sup>2</sup>, M.A. Proskurin<sup>2</sup>, V.V. Salukhov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University

<sup>3</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Contact person: Aleksei S. Kolbin, alex.kolbin@mail.ru

*The treatment of diabetes mellitus 2 type (T2DM) includes oral glucose-lowering agents and if non-effective insulin. The later start if insulin is preferable from the clinical point of view and demonstrates lower disease progression. We were not able to find studies evaluating the economic consequences of as late as possible change from oral glucose-lowering agents to insulin. Aim – to assess the economic consequences of fixed combination ‘pioglitazone + alogliptin’ (drug Incresync) in comparison with other oral glucose-lowering agents in patients with T2DM.*

**Material and methods.** Health-economic model includes two stages of T2DM therapy: oral glucose-lowering agents and insulin. The study was done from the perspective of healthcare system and accounting for the following direct medical costs: oral glucose-lowering agents, insulin, self-control of blood glucose, T2DM monitoring, treatment of cardiovascular events and hypoglycemia episodes. The cost information was taken from governmental drug price register and medical insurance system. The modelling horizon was 10 years, modelling cohort accounts for 10 000 patients. The cost of regional budget and medical insurance cost we analyzed separately.

**Results.** At 10 years modeling horizon ‘metformin + inhibitor of dipeptidyl peptidase 4’ showed the highest direct medical costs – 29 593.2 rubles/year. The cost of ‘metformin + pioglitazone + alogliptin’ combination was by 25% lower, amounting to 22 246.2 rubles/year. After 1 year from the start of therapy the total direct medical costs of ‘metformin + inhibitor of dipeptidyl peptidase 4’ and ‘metformin + pioglitazone + alogliptin’ became equal to each other, and then the ‘metformin + inhibitor of dipeptidyl peptidase 4’ stays always higher comparing to ‘metformin + fixed pioglitazone + alogliptin’. ‘Metformin + fixed pioglitazone + alogliptin’ combination demonstrates economic feasibility due to lower number of patients moving to insulin therapy and this effect is visible after 1 year.

**Conclusion.** ‘Metformin + fixed pioglitazone + alogliptin’ combination comparing to ‘metformin + inhibitor of dipeptidyl peptidase 4’ is more economically feasible at the modelling horizon of 1 year and later.

**Keywords:** diabetes mellitus, insulin, pioglitazone, alogliptin, clinical and economic analysis



XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

## МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО

5–6 декабря 2024

Гибридный формат

«Рэдиссон Славянская», гостиница и деловой центр (г. Москва, Площадь Европы, д. 2)



Подробная информация и регистрация на сайте [mk.mediexpo.ru](http://mk.mediexpo.ru)

XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием – «Медицина и качество – 2024» – главное итоговое мероприятие в системе здравоохранения России. Принять участие в конференции можно в двух форматах: очно или онлайн



Пленарное заседание с участием первых лиц системы здравоохранения



Секционные заседания, стратегические сессии, круглые столы, мастер-классы



Подведение итогов премии «За качество и безопасность медицинской деятельности»



Специализированная выставка медицинских изделий, оборудования, информационных продуктов



Заявка по XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицина и качество – 2024» будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования

По вопросам участия в программе конференции: ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора: +7 (495) 980-29-35, [info@nqi-russia.ru](mailto:info@nqi-russia.ru), [nqi-russia.ru](http://nqi-russia.ru)



Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»: +7 (495) 721-88-66 | [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru) | [mediexpo.ru](http://mediexpo.ru)

Реклама



# Пандемия COVID-19: второе дыхание гликлазида МВ в эпоху новой реальности

Л.А. Суплотова, д.м.н., проф., А.И. Ляпунова

Адрес для переписки: Людмила Александровна Суплотова, suplotoval@mail.ru

Для цитирования: Суплотова Л.А., Ляпунова А.И. Пандемия COVID-19: второе дыхание гликлазида МВ в эпоху новой реальности. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (44): 16–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-44-16-22

*В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку пандемии COVID-19 – заболевания, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром. Новых вирусных пандемий невозможно избежать, поэтому вопросы противовирусной терапии остаются актуальными по настоящий момент времени.*

*В многочисленных исследованиях было показано, что сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из основных факторов риска тяжелого течения COVID-19, часто приводящего к госпитализации или летальному исходу. Патофизиологические механизмы COVID-19 необходимо учитывать при выборе сахароснижающей терапии. Известно, что производные сульфонилмочевины (ПСМ) не увеличивают экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 на поверхности клеток, вследствие чего риск вирусной нагрузки не повышается. Из всех ПСМ гликлазид МВ обеспечивает хорошую динамику снижения не только уровня гликированного гемоглобина на любой стадии заболевания, но и микроальбуминурии. Как следствие, данный препарат способен оказывать нефропротективное воздействие. Кроме того, на фоне приема гликлазида МВ гипогликемии развиваются значительно реже, чем при применении других представителей данного класса. У пациентов с СД 2 типа гликлазид МВ также снижает экспрессию маркеров воспаления и влияет на эндотелиальную дисфункцию.*

*Противовирусная активность препарата реализуется за счет влияния на ионные каналы вирусов. Доказано, что гликлазид МВ у пациентов с СД 2 типа способен уменьшать патогенность SARS-CoV-2, блокируя в его структуре ионный канал, образованный вирулентным белком Е.*

*Антиоксидантное, противовоспалительное и противовирусное свойства являются дополнительными преимуществами гликлазида МВ. Плейотропные эффекты способствуют как улучшению долгосрочного прогноза у пациентов с СД 2 типа, так и более легкому течению COVID-19, что особенно важно при наличии коморбидной патологии.*

**Ключевые слова:** гликлазид МВ, COVID-19, сахарный диабет 2 типа, гипергликемия, противовирусная терапия

## Введение

За последние два столетия вирусные пандемии стали угрозой здоровью населения всего мира. Вирусы способны поражать разные ткани и органы человеческого организма. Так, риновирусы, коронавирусы, грипп прежде всего поражают верхние дыхательные пути и легкие, вирусы гепатита В и С – печень, вирус полиомиелита – серое вещество спинного мозга, вирус Эбола – эндотелиальные клетки сосудов, вирус иммунодефицита человека – лейкоциты крови. Кроме того, вирусные заболевания нередко становятся причиной колоссального количества смертей.

В частности, в 2012 г. в Саудовской Аравии было выявлено заболевание, вызываемое коронавирусом Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Согласно данным 2023 г., лабораторно было подтверждено 2600 случаев заражения, из них 937 случаев с летальным исходом [1]. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку пандемии COVID-19. Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, ассоциировалась с развитием острого тяжелого респираторного синдрома [2, 3]. По состоянию на декабрь 2023 г. SARS-CoV-2 было инфицировано более 700 млн человек, умерло около



7 млн. При этом число новых случаев заражения продолжает стремительно расти.

Появления новых вирусных пандемий невозможно избежать, поэтому вопросы противовирусной терапии сохраняют свою актуальность.

### Причинно-следственные связи между сахарным диабетом 2 типа и тяжелым течением COVID-19

В многочисленных исследованиях установлено, что сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из основных факторов риска тяжелого течения COVID-19, часто сопряженного с госпитализацией или летальным исходом. Повышенная вирусная нагрузка у пациентов с СД 2 типа обусловлена наличием коморбидных заболеваний, ожирения, а также гипергликемии, которая способна подавлять функцию нейтрофилов, нарушать фагоцитоз путем активации протеинкиназы С [4]. О снижении противовирусного ответа у больных СД свидетельствует уменьшение продукции интерферона  $\alpha$  [5]. При повышении уровня глюкозы в крови происходит гликозилирование иммуноглобулинов, нарушение гуморального иммунитета и активации системы комплемента, снижение цитокинового ответа. На фоне повышенного гликозилирования подавляется выработка лимфоцитами и макрофагами интерлейкина (ИЛ) 10, который обладает мощным противовоспалительным и иммуномодулирующим воздействием [6]. В результате указанных иммунных нарушений риск заражения любой инфекцией увеличивается.

На поверхности SARS-CoV-2 представлены гликопротеины, с помощью которых вирус активно связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) и проникает в клетку. АПФ2 является белком цитоплазматической мембраны, локализующимся в легких, а также во многих других органах, включая сердце, почки и, что особенно важно, в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы [7, 8]. Поражение  $\beta$ -клеток вирусом, опосредованное АПФ2, может привести к их повреждению и апоптозу, что усилит нарушения углеводного обмена.

У пациентов с СД 2 типа важную роль в патогенном ответе на COVID-19 играют адипоциты и адипоцитоподобные клетки, ассоциированные с повышенной экспрессией АПФ2. Таким образом жировая ткань превращается в резервуар для коронавируса.

Еще одним фактором тяжелого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, является окислительный стресс вследствие хронической гипергликемии. Он способствует интерстициальному повреждению легких, в основном за счет микроангиопатий альвеолярных капилляров и неферментативного гликирования белков. Распространенность СД 2 типа и смертность среди больных COVID-19 в разных странах значительно различаются (табл. 1) [7].

В нескольких крупных исследованиях продемонстрирована существенно более высокая степень тяжести состояния и частоты летального исхода при сочетании COVID-19 и СД 2 типа [9]. Так, в Англии смертность от коронавирусной инфекции среди пациентов с СД 2 типа достигла 37%. В Китае нарушения углеводного обмена имели место у 5% больных, 7% из них умерли. Центры по контролю и профилактике заболеваний в США сообщили о наличии СД 2 типа у 5% из более чем 1,5 млн больных, а также о 12-кратном повышении риска неблагоприятного исхода в отличие от пациентов без сопутствующего заболевания (см. табл. 1) [10–15].

Таким образом, при выборе сахароснижающей терапии необходимо учитывать патофизиологические механизмы COVID-19.

Производные сульфонилмочевины (ПСМ) не увеличивают экспрессию АПФ2 на поверхности клеток, поэтому риск возрастания вирусной нагрузки при продолжении приема препаратов этого класса не повышается.

### Эффективность и безопасность применения производных сульфонилмочевины при COVID-19

В связи с появлением новых классов сахароснижающих препаратов (ССП), оказывающих кардиопротективный и нефропротективный эффекты, перспективы применения препаратов старых классов

Таблица 1. Распространенность сахарного диабета 2 типа и его связь со смертностью от COVID-19 в разных странах

Автор исследования	Страна	Период проведения исследования	Общее количество заболевших, абс.	Количество заболевших с СД 2 типа, абс. (%)	Количество смертей от COVID-19 среди пациентов с СД 2 типа, абс. (%)
Е.J. Williamson и соавт.	Англия	1 февраля – 6 мая 2020 г.	17 278 392	1 718 566 (6,0)	4089 (37,4)
Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention	Китай	Декабрь 2019 г. – февраль 2020 г.	72 314	1102 (5,3)	80 (7,3)
Е.K. Stokes и соавт.	США	22 января – 30 мая 2020 г.	1 761 503	86 737 (5,0)	В 12 раз больше в популяции с зарегистрированными сопутствующими заболеваниями
S. Almazeedi и соавт.	Кувейт	24 февраля – 20 апреля 2020 г.	1096	65 (14,1)	3 (4,6)
A. Mithal и соавт.	Индия	9 июля – 8 августа 2020 г.	401	189 (47,1)	12 (6,3)
O.Y. Bello-Chavolla и соавт.	Мексика	До 18 мая 2020 г.	51 633	9460 (18,3)	2062 (21,8)



в научной литературе стали обсуждаться все реже. Однако среди используемых в настоящее время ССП некоторые обладают противовоспалительной активностью [16], что позволяет улучшать клинические результаты лечения (рис. 1) [17]. Активность воспалительного процесса может снижаться косвенно – путем компенсации гипергликемии при воздействии препаратов на органы-мишени. В то же время ряд препаратов способны оказывать прямой противовоспалительный эффект.

Пандемия COVID-19 послужила поводом для изучения плейотропных эффектов ПСМ. Следует напомнить, что ПСМ были разработаны как антибактериальные средства при пневмонии. В ходе проведения экспериментальных исследований были обнаружены побочные эффекты лечения в виде гипогликемии [18]. По прошествии нескольких лет были представлены первые данные о сахароснижающем действии ПСМ, после чего эти препараты приобрели широкое клиническое применение в диабетологии. На сегодняшний день ПСМ занимают второе место среди часто назначаемых сахароснижающих препаратов [19].

Установлено, что СД 2 типа повышает длительность госпитализации по поводу COVID-19, а также риск развития осложнений коронавирусной инфекции и смерти от нее. Однако убедительные рекомендации по ведению пациентов с СД 2 типа и COVID-19 отсутствуют.

При выборе пероральных ССП (ПССП) необходимо учитывать тяжесть состояния, эффективность контроля гликемии и наличие побочных реакций терапии. При легком и среднетяжелом течении

COVID-19 в условиях стационара к применению разрешены метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), агонисты рецепторов глюконоподобного пептида 1 (арГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и ПСМ [20]. Лечение ПСМ ассоциировано с более низким уровнем лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6 и креатинфосфокиназы (КФК). Эти данные получены в ретроспективном исследовании при анализе клинических характеристик пациентов с СД 2 типа и COVID-19, применявших разные классы ПССП [21]. В обзоре по оценке риска летального исхода у пациентов с СД 2 типа и COVID-19, получавших разные ПССП, сообщалось о пяти исследованиях, в которых были продемонстрированы более низкие показатели смертности при приеме ПСМ [22]. В работе К. Khunti и соавт. [23] о связи между назначением некоторых сахароснижающих препаратов и смертностью от COVID-19 статистически доказан более низкий риск неблагоприятного исхода у пациентов, принимавших ПСМ. В систематическом обзоре и метаанализе 31 исследования с участием 66 914 пациентов статистически значимо меньший риск смерти от COVID-19 отмечен у лиц с СД 2 типа, получавших ПСМ [24]. Из группы ПСМ особого внимания заслуживает гликлазид МВ, доказавший преимущества в отношении эффективности и безопасности [25, 26]. Так, гликлазид МВ обеспечивал оптимальную динамику снижения не только уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на любой стадии заболевания, но и микроальбуминурии, что способствовало нефропротекции [27]. Кроме того, частота развития гипогликемий при примене-

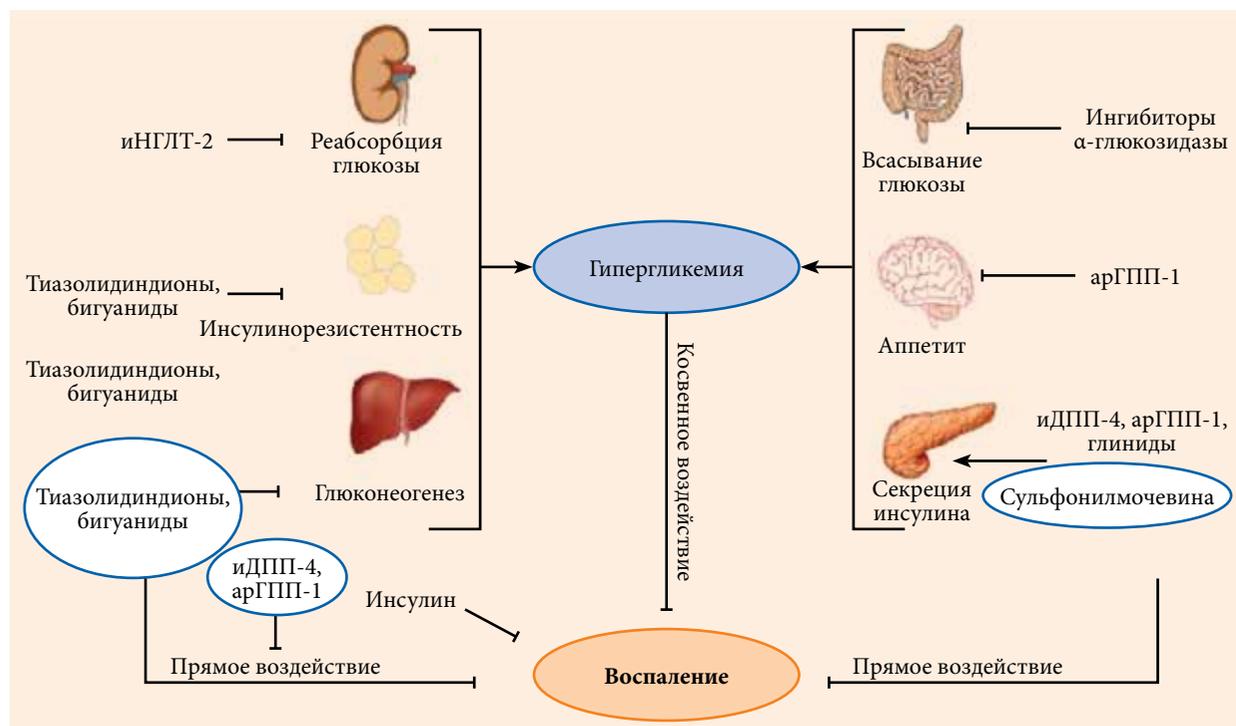


Рис. 1. Влияние сахароснижающих препаратов на воспаление



нии гликлазида МВ оказалась значимо ниже, чем при приеме других ПСМ [28, 29].

### Гликлазид МВ

#### Противовоспалительная активность

Согласно данным за 2021 г., в России 24,8% пациентов с СД 2 типа получали монотерапию ПСМ [30]. В связи с этим вопросы о плейотропных эффектах гликлазида МВ при COVID-19 и других вирусных инфекциях не теряют актуальности.

Как было отмечено ранее, гликлазид МВ снижает экспрессию маркеров воспаления и таким образом влияет на эндотелиальную дисфункцию. Антиоксидантное свойство гликлазида может быть связано с наличием в его структуре аминоазабициклоконтинного кольца, которое способно нейтрализовывать свободные радикалы [31]. Р.С. О'Бриен и соавт. [32] в 2000 г. опубликовали результаты исследования гликлазида и его особых свойств. В исследовании приняли участие 44 пациента с СД 2 типа, получавших гликлазид в течение десяти месяцев. На фоне приема препарата отмечено снижение маркера неферментативного окисления фосфолипидов клеточных мембран, увеличение антиоксидантной активности и существенная задержка окисления липопротеинов низкой плотности, что приводит к снижению их атерогенных свойств [32, 33].

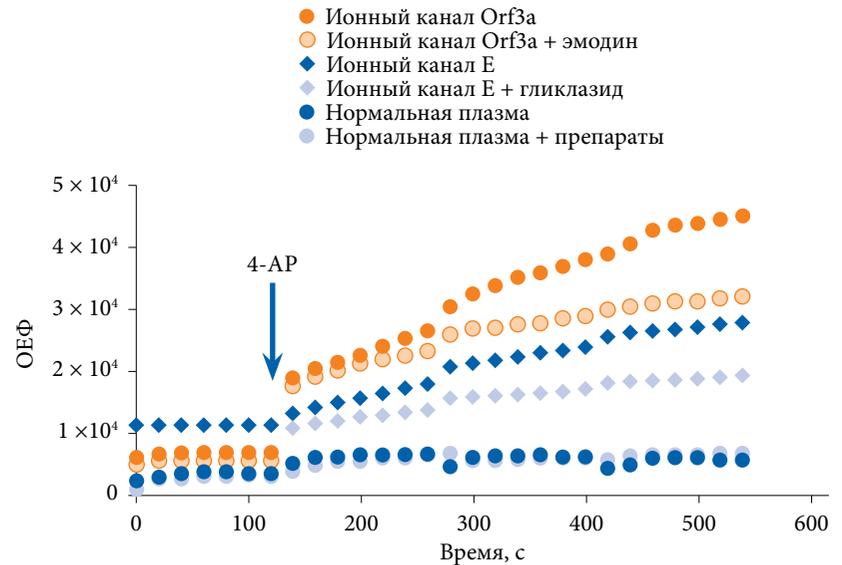
Благодаря антиоксидантному эффекту гликлазид также может обеспечивать дополнительную протекцию  $\beta$ -клеток, чувствительных к проявлениям оксидативного стресса.

При СД 2 типа нередко отмечается ожирение, которое усугубляет течение COVID-19 [34]. У пациентов с ожирением повышены концентрации провоспалительных цитокинов, а именно фактора некроза опухоли (ФНО), ИЛ-6, и снижена концентрация адипонектина, играющего роль противовоспалительного адипокина, что в свою очередь способствует нарушению иммунного ответа [35, 36].

Противовоспалительное действие гликлазида МВ доказано в исследовании Е.В. Пекаревой [37], в которое было отобрано 24 пациента с плохо контролируемым СД 2 типа. У всех больных исходно определили уровень HbA1c, ИЛ-6 и ФНО. После двухнедельного вводного периода был назначен гликлазид МВ. По истечении 12 недель отмечалось снижение уровня глюкозы в крови натощак, а также повышение уровня адипонектина в плазме и незначительное снижение уровня ИЛ-6 и ФНО. Аналогичные данные, а именно положительное влияние такой терапии на маркеры воспаления, были получены ранее J. Drzewoski и соавт. [38].

#### Противовирусная активность

В настоящее время с целью разработки этиотропного лечения активно исследуется структура вирусов. Установлено, что ионные каналы вирусов могут служить мишенями для препаратов. У коронавирусов такой мишенью является белок Е. Из всех структурных белков коронавируса белок Е наименее изучен в от-



Примечание: ОЕФ – относительная единица флуоресценции.

Рис. 2. Активность каналов Orf3a и E SARS-CoV-2 и их ингибирование эмодином и гликлазидом

ношении механизма действия и структуры. Белки Е нескольких коронавирусов, включая SARS-CoV-1, коронавирус MERS, коронавирус человека 229E, вирус инфекционного бронхита, обладают активностью ионных каналов. Ионная активность имеет решающее значение для вирулентности коронавирусов. P.P. Singh Tomar и соавт. [39] провели три генетических теста и доказали, что данный белок SARS-CoV-2 является потенциальным виropорином. В продолжение научной работы исследователи отобрали 372 соединения из MedChemExpress (Нью-Джерси, США) в разделе «Мембранный транспортер/ионный канал». Белок E SARS-CoV-2 ингибировали несколькими препаратами, в том числе гликлазидом. Авторы исследования сделали вывод, что использование гликлазида при СД 2 типа способно уменьшить патогенность SARS-CoV-2 благодаря блокированию в его структуре вирулентного белка Е. Позже аналогичные данные были получены H.G. Yu и соавт. [40]. Ученые предположили, что два ионных канала – Orf3a и E, непосредственно влияющих на вирулентность, могут стать мишенями для обнаружения и ингибирования репликации SARS-CoV-2 независимо от штамма. У пациентов с COVID-19 может оказаться перспективным применение лекарственных средств, воздействующих на ионные каналы. Было установлено, что клинически значимые мутации вируса не влияли на активность каналов Orf3a/E. В ходе исследования в штаммах Alpha, Beta и Delta SARS-CoV-2 активность каналов Orf3a и E была обнаружена и ингибирована препаратами эмодин и гликлазид соответственно (рис. 2) [40]. Для запуска реакции флуоресценции ученые использовали краситель 4-аминопиридин (4-AP). В качестве контроля они применяли нормальную плазму, не инфицированную вирусом, демонстрирующую отсутствие ответа на препараты.



**Таблица 2. Исследования, продемонстрировавшие противовоспалительную и противовирусную активность гликлазида МВ**

Автор исследования	Год проведения	Название	Количество участников	Основной вывод
R.C. O'Brien и соавт.	2000	In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide	44	Гликлазид МВ снижает маркеры неферментативного окисления фосфолипидов клеточных мембран – 8-изопростан и увеличивает антиоксидантную активность супероксиддисмутазы
Е.В. Пекарева	2012	Преимущества применения гликлазида МВ у пациентов с СД 2 типа	24	Гликлазид МВ повышает уровень адипонектина в плазме и снижает уровень ИЛ-6 и ФНО
P.P. Singh Tomar и соавт.	2020	SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine	–	Гликлазид МВ оказывает ингибирующее влияние на белок E SARS-CoV-2, снижая патогенность вируса
Т.А. Некрасова и соавт.	2022	Применение гликлазида МВ у госпитализированных больных с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа: влияние на клинический статус и гликемический контроль	40	В группе пациентов, принимавших гликлазид МВ, отмечена положительная клинико-лабораторная динамика течения пневмонии в виде уменьшения объема поражения легких по результатам КТ ОГК, уровня СРБ и D-димера
Ю.Ш. Халимов и соавт.	2016	Кардиоваскулярная безопасность современных препаратов сульфонилмочевины как фактор, определяющий приоритетный выбор	–	Гликлазид МВ снижает уровень маркеров окисления липидов и увеличивает уровень параметров антиоксидантной системы
Y. Chen и соавт.	2020	Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication	136	Прием ПСМ ассоциирован с более низким уровнем лейкоцитов, нейтрофилов крови, СРБ, ИЛ-6 и КФК по сравнению с неприменением ПСМ
С. Кан и соавт.	2021	Mortality risk of antidiabetic agents for type 2 diabetes with COVID-19: a systematic review and meta-analysis	–	Использование ПСМ ассоциировано с более низким риском смерти среди пациентов с СД 2 типа, перенесших COVID-19
К. Khunti и соавт.	2021	Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England	2 851 465	Статистически доказан более низкий риск неблагоприятного исхода у пациентов, принимавших для лечения СД 2 типа ПСМ
Т. Хан и соавт.	2021	Association between anti-diabetic agents and clinical outcomes of COVID-19 in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis	66 914	Статистически значимо меньший риск смерти от COVID-19 у пациентов с СД 2 типа на фоне приема ПСМ
H.G. Yu и соавт.	2022	Inhibition of SARS-CoV-2 viral channel activity using FDA-approved channel modulators independent of variants	–	Гликлазид ингибирует активность канала E в штаммах Alpha, Beta и Delta SARS-CoV-2

Влияние гликлазида МВ на клинический статус и гликемический профиль у пациентов с COVID-19 было оценено Т.А. Некрасовой и соавт. [41]. В исследование включали больных СД 2 типа, госпитализированных по поводу COVID-19. Пациенты основной группы (n = 20) получали гликлазид МВ, пациенты контрольной группы (n = 20) – инсулин. В основной группе препарат обеспечивал стабильные цифры гликемии в пределах целевых, наблюдалась значимая положительная клинико-лабораторная динамика в виде уменьшения объема поражения легких по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), уровней СРБ и D-димера, а также коагуляционных параметров крови, что указывало на активное купирование характерных для COVID-19 местных и системных нарушений гемостаза. Исследования, в которых были продемонстрированы плейотропные эффекты гликлазида МВ, а именно

противовоспалительный и противовирусный, представлены в табл. 2 [21–24, 32, 33, 37, 39–41].

## Заключение

В многочисленных исследованиях гликлазид МВ продемонстрировал не только хорошую эффективность, но и хороший профиль безопасности. Кроме того, на сегодняшний день установлено, что данный препарат обладает рядом особенных свойств, в частности антиоксидантным, противовоспалительным и противовирусным. Плейотропные эффекты способствуют улучшению долгосрочного прогноза у пациентов с СД 2 типа, а также более легкому течению COVID-19, что особенно важно при наличии коморбидных состояний. 🌐

### Конфликт интересов

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция).

### Источники финансирования

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.



## Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Новости о вспышках болезней. Коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-КоВ) – Саудовская Аравия // <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON484>.
2. Всемирная организация здравоохранения. Вступительное слово генерального директора на пресс-брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. // <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>.
3. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91 (1): 157–160.
4. Мисникова И.В. COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (31): 6–12.
5. Rajpal A., Rahimi L., Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes.* 2020; 12 (12): 895–908.
6. Yin Y., Rohli K.E., Shen P., et al. The epidemiology, pathophysiological mechanisms, and management toward COVID-19 patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Prim. Care Diabetes.* 2021; 15 (6): 899–909.
7. Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors – lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020; 43 (7): 648–654.
8. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения. *Сахарный диабет.* 2020; 23 (2): 132–139.
9. Singh A.K., Khunti K. COVID-19 and diabetes. *Annu. Rev. Med.* 2022; 73: 129–147.
10. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584 (7821): 430–436.
11. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020; 41 (2): 145–151.
12. Stokes E.K., Zambrano L.D., Anderson K.N., et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020; 69 (24): 759–765.
13. Almazeedi S., Al-Youha S., Jamal M.H., et al. Characteristics, risk factors and outcomes among the first consecutive 1096 patients diagnosed with COVID-19 in Kuwait. *EClinicalMedicine.* 2020; 24: 100448.
14. Mithal A., Jevalikar G., Sharma R., et al. High prevalence of diabetes and other comorbidities in hospitalized patients with COVID-19 in Delhi, India, and their association with outcomes. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021; 15 (1): 169–175.
15. Bello-Chavolla O.Y., Bahena-Lopez J.P., Antonio-Villa N.E., et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: a mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105 (8): dgaa346.
16. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Мартинкевич О.Н., Шидловская О.А. Взаимные эффекты сахарного диабета, ожирения и SARS-CoV-2. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2021; 19 (3): 263–269.
17. Kothari V., Galdo J.A., Mathews S.T. Hypoglycemic agents and potential anti-inflammatory activity. *J. Inflamm. Res.* 2016; 9: 27–38.
18. Sola D., Rossi L., Schianca G.P., et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch. Med. Sci.* 2015; 11 (4): 840–848.
19. Koufakis T., Popovic D.S., Metallidis S., Kotsa K. COVID-19 and sulfonylureas: a reminder of the pleiotropic actions of an old class of drugs just before their swansong. *Metabolism.* 2022; 133: 155221.
20. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. *Сахарный диабет.* 2022; 25 (1): 27–49.
21. Chen Y., Yang D., Cheng B., et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care.* 2020; 43 (7): 1399–1407.
22. Kan C., Zhang Y., Han F., et al. Mortality risk of antidiabetic agents for type 2 diabetes with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne.)* 2021; 12: 708494.
23. Khunti K., Knighton P., Zaccardi F., et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (5): 293–303.
24. Han T., Ma S., Sun C., et al. Association between anti-diabetic agents and clinical outcomes of COVID-19 in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Med. Res.* 2022; 53 (2): 186–195.
25. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Низкий риск гипогликемии и высокая эффективность гликлазида МВ: результаты последних исследований. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (4): 350–356.
26. Моргунов Л.Ю., Ерина Е.Э. Гликлазид МВ: очевидные преимущества. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2021; 10 (2): 74–81.
27. Zoungas S. ADVANCE in context: the benefits, risks and feasibility of providing intensive glycaemic control based on gliclazide modified release. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22 (Suppl. 2): 5–11.
28. Hassanein M., Al Sifri S., Shaikh S., et al. A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 163: 108154.



29. Al Sifri S., Basiounny A., Ehtay A., et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65 (11): 1132–1140.
30. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Структура сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации в 2017–2021 гг. Сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 2022. С. 48–49.
31. Петунина Н.А., Кузина И.А., Недосугова Л.В. Современные данные об эффективности гликлазида и молекулярные механизмы действия препарата. *Сахарный диабет.* 2020; 23 (4): 357–367.
32. O'Brien R.C., Luo M., Balazs N., Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. *J. Diabetes Complications.* 2000; 14 (4): 201–206.
33. Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г. Кардиоваскулярная безопасность современных препаратов сульфонилмочевины как фактор, определяющий приоритетный выбор. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2016; 4 (17): 22–31.
34. Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А. и др. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии. *Проблемы эндокринологии.* 2020; 66 (1): 7–13.
35. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28 (7): 1195–1199.
36. Аметов А.С., Духанин А.С., Пьяных О.П., Ерина Е.Э. Возможности фармакокинетического моделирования на примере Диабетона МВ: взгляд эндокринолога и фармаколога. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020; 9 (4): 28–38.
37. Пекарева Е.В. Преимущества применения гликлазида МВ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Проблемы эндокринологии.* 2012; 58 (2): 58–61.
38. Drzewoski J., Zurawska-Klis M. Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22 (10): 1921–1926.
39. Singh Tomar P.P., Arkin I.T. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020; 530 (1): 10–14.
40. Yu H.G., Sizemore G., Martinez I., Perrotta P. Inhibition of SARS-CoV-2 viral channel activity using FDA-approved channel modulators independent of variants. *Biomolecules.* 2022; 12 (11): 1673.
41. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Малышева Е.С. и др. Применение гликлазида МВ у госпитализированных больных с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа: влияние на клинический статус и гликемический контроль. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (2): 8–14.

## COVID-19 Pandemic: the Second Wind of Gliclazide MR in the Era of a New Reality

L.A. Suplotova, MD, PhD, Prof., A.I. Lyapunova

*Tyumen State Medical University*

Contact person: Lyudmila A. Suplotova, suplotoval@mail.ru

*The World Health Organization declared the COVID-19 outbreak a pandemic causing severe acute respiratory syndrome SARS-CoV-2 in march 2020. The emergence of new viral pandemics in the future cannot be avoided, so the issues of antiviral therapy remain relevant to this day.*

*Numerous studies show that type 2 diabetes mellitus is one of the main risk factors for a severe course of COVID-19, often accompanied by hospitalisation or death. The choice of sugar-lowering therapy should take into account the pathophysiological mechanisms of COVID-19. Sulphonylurea (SU) derivatives do not increase angiotensin converting enzyme 2 expression on the cell surface by their mechanism of action. As a consequence, there is no risk of viral load increase with continued use of drugs of this group. Among sulphonylurea drugs gliclazide MR provides favourable dynamics of glycated hemoglobin reduction at any stage of the disease, reduces the level of microalbuminuria, has nephroprotective properties, the frequency of hypoglycemia development when using gliclazide MR is significantly lower in comparison with other SUs. Gliclazide MR reduces the expression of inflammatory markers and affects endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus, showing anti-inflammatory activity. Antiviral activity is realised through the effect on virus ion channels. It has been proved in studies that using gliclazide MR in type 2 diabetes, it is possible to reduce pathogenicity of SARS-CoV-2 virus by blocking the ion channel formed by virulent protein E in its structure. Antioxidant properties, the presence of anti-inflammatory and antiviral activity are the advantages of using the drug gliclazide MR. Pleiotropic effects contribute to both improved long-term prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus and easier course of COVID-19, which is especially important for patients with comorbid pathology.*

**Keywords:** gliclazide MR, COVID-19, type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, antiviral therapy

# ДИАБЕТОН® МВ60

Гликлазид

Делимые таблетки

## ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПАРТНЕР

в достижении цели и в поддержании контроля гликемии<sup>1</sup>

► ДО 2 ТАБЛЕТОК В СУТКИ УТРОМ

**Показания к применению\***

Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела.

**Профилактика осложнений сахарного диабета:** снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля



Реклама

1. Zaccardi F et al. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(12):2417-2426. Doi:10.1111/dom.14169.

**Краткая справочная информация по безопасности – Диабетон® МВ. МУ-23561-52749-17361(2)**

**СОСТАВ:** Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит: гликлазид – 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.\*** У взрослых: сахарный диабет 2 типа (СД2) при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с СД2 путем интенсивного гликемического контроля. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ\*.** Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2-2 таб.), в т.ч. для пациентов старше 65 лет и с почечной недостаточностью легкой и средней степени. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ 60 мг эквивалентна 2 таблеткам гликлазида МВ 30 мг. Насечка на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу 30 мг или 90 мг. У пациентов из группы риска развития гипогликемии рекомендуется начинать с дозы 30 мг. **Комбинированный приём с другим гипогликемическим средством:** Диабетон® МВ может применяться в сочетании с биганидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ\*.** Гиперчувствительность к гликлазиду или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе Перечень вспомогательных веществ, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома, почечная недостаточность тяжелой степени или почечная недостаточность тяжелой степени (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); применение миконазола (см. раздел Взаимодействие); беременность и период грудного вскармливания (см. раздел Фертильность, беременность и лактация); возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ\*.** При приеме производных сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях требующая госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы в течение нескольких дней. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, употреблении пищи, бедной углеводами, после продолжительных или энергичных физических нагрузок, у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью, при передозировке препарата Диабетон® МВ. Пациенту необходимо разграничить важность соблюдения диеты, необходимости регулярных физических нагрузок и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые питаются регулярно. Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ\*.** 1) **Риск гипогликемии.** Противопоказано: миконазол; не рекомендовано: фенилбутазон, этанол; с осторожностью: другие гипогликемические препараты; бета-адреноблокаторы, флуконазол; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл); блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфаниламиды; кларитромицин и нестероидные противовоспалительные препараты. 2) **Риск гипергликемии.** Не рекомендовано: хлорпромазин в высоких дозах, глюкокортикостероиды, ритидрин, сальбутамол, тербуталин, препараты зверобоя продырявленного. 3) **Риск дислипемии.** С осторожностью: фторинолоны. 4) **Усиление действия антикоагулянтов** (например, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ\*.** Беременность: заменить на инсулинотерапию; или заранее, или сразу после выявления беременности. **Лактация:** противопоказан. **Фертильность\*.** Управление транспортными средствами и механизмами\*. Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии, особенно в начале терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ\*.** Гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор. **Реже:** кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макулопупулезная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и аутоиммунные буллезные нарушения) и в исключительных случаях лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). Гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза), гепатит (единичные случаи). При появлении хронической желтухи прекратить терапию. Преходящие зрительные расстройства в начале терапии. **Класс-специфические эффекты,** присущие производным сульфонилмочевины: эритроцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергический васкулит, гипонатриемия, повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с развитием холестаза и желтухи) и гепатит, в отдельных случаях приводящие к жизнеугрожающему нарушению функции печени. **ПЕРЕДОЗИРОВКА\*.** В случае гипогликемической комы внутривенно вводит раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **ПЕРЕЧЕНЬ ВОСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ\*.** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА\*.** Диабетон® МВ – производное сульфонилмочевины, снижает концентрацию глюкозы крови, стимулирует секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса, восстанавливая ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливая вторую фазу секреции инсулина. **Гемоваскулярные эффекты.** **ФОРМА ВЫПУСКА\*.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 14 или 15 таблеток в блистер (ПВХ/Al), по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную по количеству первого вскрытия (при необходимости, ПРОИЗВОДИТЕЛЬ\* «Лаборадори Сервье Индастри», Франция. ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия. АО «Сервье»: 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервье», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9.  
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

**SERVIER**



<sup>1</sup> Российский университет медицины

<sup>2</sup> Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

# Возможности применения ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в терапии сахарного диабета 2 типа с учетом персонализированного подхода

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, А.Н. Оранская, к.м.н.<sup>1</sup>

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

Для цитирования: Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Возможности применения ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в терапии сахарного диабета 2 типа с учетом персонализированного подхода. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (44): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-44-24-30

*Сахарный диабет (СД) признан пандемией мирового масштаба XXI в. Данным заболеванием страдает каждый десятый человек на планете. Раннее начало сахароснижающей терапии, направленной на максимальное количество патофизиологических мишеней, позволяет замедлить прогрессирование заболевания, а также предотвратить кардиоренальные осложнения. Как следствие, уже при постановке диагноза в качестве стартовой терапии рекомендовано назначение комбинации метформина и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), особенно с учетом возможностей последних сохранять инсулин-секретирующую функцию поджелудочной железы. По сравнению с традиционными методами лечения иДПП-4 значительно снижают уровень HbA1c с меньшим риском развития гипогликемий, что делает их перспективным вариантом интенсификации терапии.*

*Ситаглиптин – первый и наиболее изученный препарат группы иДПП-4. В статье рассматриваются отличия ситаглиптина от других представителей данного класса, а также приводятся примеры из клинической практики, демонстрирующие его возможности на старте терапии сахарного диабета 2 типа, а также на этапе интенсификации лечения пациентов с длительным течением СД 2 типа.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инкретины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ситаглиптин

Сахарный диабет (СД) признан пандемией мирового масштаба XXI в. В настоящее время официально зарегистрировано 537 млн больных СД, то есть данной патологией страдает каждый десятый человек на планете. Еще большее количество взрослых имеют нарушение толерантности к глюкозе и недиагностированный СД.

К сожалению, в России также регистрируется постоянный рост заболеваемости. На 12 апреля 2024 г. в стране зафиксировано более 5 млн пациентов с СД, при этом новых больных – более 215 тыс. И это только верхушка айсберга, поскольку реальное число заболевших значительно больше [1].

Сахарный диабет 2 типа – общепризнанный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек (ХБП). С 2005 г. применяется термин «кардиоренальный синдром

(континуум)», сочетающий в себе сердечно-сосудистую и почечную дисфункцию при СД [2]. Замедлить прогрессирование заболевания и предотвратить формирование его осложнений позволяет раннее начало терапии, направленной на максимальное количество патофизиологических мишеней.

В рекомендациях Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) 2024 г. уделяется большое внимание интенсивному гликемическому контролю уже на старте терапии СД 2 типа для значимого снижения риска развития микрососудистых осложнений. Результаты post-hoc мониторинга (до 20 лет) пациентов, включенных в исследования UKPDS, ADVANCE и ACCORD, подтвердили, что длительный интенсивный контроль гликемии снижает риск формирования сердечно-сосудистых заболеваний, особенно инфаркта миокарда [3]. Однако до



сих пор эта задача остается нерешенной. Так, согласно данным Федерального регистра СД, в 2022 г. в 85 регионах России только у 42,2% пациентов уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составлял менее 7%, то есть находился в целевых значениях [4]. Причины недостижения целевой гликемии могут быть:

- ✓ неточное соблюдение пациентами правил рационального питания и оптимальной физической нагрузки;
- ✓ высокий уровень стресса, в котором находится большинство пациентов. Не случайно в 2024 г. эксперты ADA обратили внимание на важность скрининга на стресс и тревогу в данной популяции;
- ✓ запоздалое (не на старте лечения) назначение комбинированной сахароснижающей терапии;
- ✓ несвоевременная интенсификация терапии с помощью комбинирования различных классов сахароснижающих препаратов с учетом многогранности патогенеза СД.

Профилактический контроль гликемии необходим в любом возрасте. Это важно не только для своевременной постановки диагноза СД, но и для выявления ранних нарушений углеводного обмена. Согласно рекомендациям ADA, нарушенная гликемия натощак диагностируется при уровне глюкозы в крови 5,6 ммоль/л и более. Эксперты Международной диабетической федерации в качестве критерия начальных нарушений углеводного обмена также указывают значения глюкозы в крови начиная с 5,6 ммоль/л. Уровень глюкозы от 5,6 до 6,0 ммоль/л считается промежуточной тощачковой гипергликемией, при которой риск развития СД 2 типа хотя и меньше, чем при показателях от 6,1 до 6,9 ммоль/л, но все-таки повышен. Метаанализ результатов 16 исследований с участием 44 203 пациентов продемонстрировал, что риск развития СД 2 типа в пятилетний период при уровне HbA1c от 5,0 до 6,5% примерно в 20 раз выше, чем при уровне HbA1c менее 5,0%. При значениях показателя от 5,0 до 5,5% таковой оказался в два раза выше, чем при значениях менее 5,0% [5].

Уже при начальных нарушениях углеводного обмена в реальной клинической практике широко применяется метформин. На сегодняшний день его рассматривают как болезнь-модифицирующий препарат, то есть как препарат, способный предотвратить переход предиабета в диабет и остановить формирование осложнений.

Логичным кажется подход, при котором уже при постановке диагноза СД 2 типа рассматривается вопрос об интенсификации терапии путем добавления к метформину других классов сахароснижающих препаратов. СД имеет многофакторную природу, поэтому применение комбинированной терапии на ранней стадии целесообразно. Этот подход нашел отражение в 11-й редакции Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД. Кроме того, в обновленном документе указано, что стартовая комбинированная терапия метформином и ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (идППП-4),

глиптинами, имеет преимущества в отношении сохранения инсулин-секретирующей функции поджелудочной железы [6].

Дипептидилпептидазы – ферменты, ингибирующие инкретины, которые представляют собой пептидные гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые К- и L-клетками кишечника и влияющие на гомеостаз глюкозы. Дипептидилпептидаза 4 относится к классу сериновых протеаз с более высокой экспрессией в висцеральной жировой ткани, особенно у лиц с избыточной массой тела [7].

Инкретины – гормоны, которые играют важную роль в регуляции секреции инсулина в ответ на прием пищи. Открытие и понимание их эффекта оказало значительное влияние на разработку методов лечения СД 2 типа.

История инкретинов началась в конце XIX в., когда К. Бернар обнаружил связь между поджелудочной железой и метаболизмом глюкозы. В 1902 г. У. Бейлис и Э. Старлинг открыли секретин – первый гормон кишечника, что послужило толчком для дальнейшего изучения гастроинтестинальной эндокринологии [8]. В 1932 г. Ж. Ла Барр ввел термин «инкретин» для описания веществ, стимулирующих секрецию инсулина после приема глюкозы, что подготовило почву для будущих исследований [8, 9].

Концепция эффекта инкретинов официально была принята в 1960-х гг., когда было доказано, что пероральный прием глюкозы по сравнению с внутривенным введением ассоциируется с более высоким уровнем инсулина. Это привело к идентификации в 1973 г. глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, который усиливает секрецию инсулина. Данное явление получило название «инкретиновый эффект» [10, 11]. Значительным прогрессу в области исследования инкретинов способствовало открытие в 1980-х гг. глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Было установлено, что ГПП-1 не только стимулирует секрецию инсулина, но и подавляет высвобождение глюкагона, а также способствует насыщению. Однако его клиническое применение изначально было ограничено быстрой деградацией под воздействием дипептидилпептидазы 4 [9, 10]. Проблема деградации ГПП-1 вдохновила исследователей на разработку идППП-4 и агонистов рецепторов ГПП-1, которые стали важнейшими компонентами управления диабетом. Эти методы лечения улучшают гликемический контроль, обеспечивая дополнительные преимущества в виде снижения массы тела и защиты сердечно-сосудистой системы.

Первым препаратом из класса идППП-4 стал ситаглиптин. В 2006 г. он был одобрен к применению экспертами Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, а в 2007 г. был включен в список рекомендуемых препаратов для лечения СД 2 типа совместным решением Американской диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета и впервые зарегистрирован для применения в России [12]. Через один год был зарегистрирован вилдаглиптин.



	Ситаглиптин	Вилдаглиптин	Алоглиптин	Линаглиптин	Саксаглиптин
Кратность приема	1 раз в сутки	2 раза в сутки	1 раз в сутки	1 раз в сутки	1 раз в сутки
Применение при тяжелой почечной недостаточности	25 мг 1 раз в день	50 мг 1 раз в день	Противопоказан при тяжелой ХБП	Коррекция дозы не требуется	2,5 мг 1 раз в день Противопоказан при терминальной стадии ХБП
Применение при снижении функции печени	Коррекция дозы не требуется	Противопоказан при снижении функции печени	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности	Коррекция дозы не требуется	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности
Сердечно-сосудистая безопасность	TECOS Противопоказания отсутствуют	Данные метаанализа Противопоказан при ХСН IV ФК	EXAMINE Противопоказан при ХСН III-IV ФК	CARMELINA Противопоказания отсутствуют	SAVOR TIMI-53 Повышение риска госпитализаций по поводу СН на 27%

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс.

Рис. 1. Различия между основными представителями иДПП-4 в отношении показаний к применению

Ингибиторы ДПП-4 обладают инкретиннаправленным воздействием. Они препятствуют инактивации глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида. Глиптины характеризуются сбалансированным снижением гликемии и протективным воздействием на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке иДПП-4 представлены следующими молекулами: ситаглиптином, вилдаглиптином, саксаглиптином, линаглиптином, алоглиптином, гозоглиптином и эвоглиптином. Между основными представителями данной группы существуют некоторые различия (рис. 1) [13, 14].

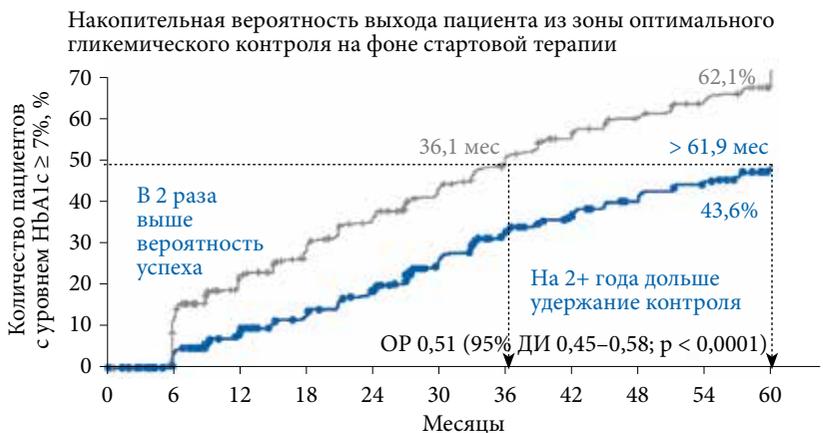
Длительный период монотерапии может приводить к резкому прогрессированию диабетических осложнений и активному формированию новой сопутствующей патологии.

Комбинация метформина и иДПП-4 является оптимальной уже на старте терапии. Оба активных

вещества не вызывают тяжелых гипогликемических состояний, плавно снижают гликемию и, как продемонстрировано в исследовании VERIFY, в два раза более эффективны в отношении долгосрочного гликемического контроля, чем монотерапия метформином (рис. 2) [15].

В продолжение обсуждения результатов исследования VERIFY мы хотели бы представить собственный клинический опыт ведения пациента с впервые выявленным СД 2 типа.

Больной В. 47 лет обратился к терапевту с жалобами на сухость во рту, жажду, в том числе ночью, частое мочеиспускание, в том числе ночью, нарушающее сон, периодические головные боли, вялость, быструю утомляемость, зуд в области гениталий, зябкость стоп. Со слов больного, данная симптоматика появилась в течение года, однако к врачам не обращался. Работает учителем физкультуры в общеобразовательной школе. За последний год отметил прибавку веса на 11 кг, которую связывает со снижением



Группа поэтапной интенсификации терапии (плацебо + метформин)  
 Количество пациентов – 787  
 Средний возраст – 54,6 года  
 Исходный уровень HbA1c – 6,5–7,5%

Группа ранней комбинированной терапии (вилдаглиптин + метформин)  
 Количество пациентов – 811  
 Средний возраст – 54,1 года  
 Исходный уровень HbA1c – 6,5–7,5%

Примечание: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 2. Сравнение эффективности ранней комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином и поэтапной интенсификации лечения метформином



физической активности из-за вялости и быстрой утомляемости. В ходе беседы установлено, что пациент не придерживается какой-либо диеты и неразборчив в еде.

Объективные данные: рост – 176 см, вес – 94 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 30,3 кг/м<sup>2</sup>, артериальное давление (АД) – 150/85 мм рт. ст., окружность талии – 104 см.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 10,1 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 32 ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 28 ед/л, креатинин – 110 мкмоль/л, мочевина – 7,6 ммоль/л, мочевая кислота – 395 мкмоль/л, общий холестерин – 5,2 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – 0,85 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 3,6 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 2,8 ммоль/л, калий – 4,2 ммоль/л, натрий – 142 ммоль/л, HbA1c – 8,7%, постпрандиальная глюкоза – 16,0 ммоль/л.

Диагноз: ожирение первой степени, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, артериальная гипертензия второй степени, риск высокий. Целевой показатель HbA1c – 6,5% и менее.

Больной направлен в школу диабета для обучения правильному образу жизни.

По рекомендации терапевта для контроля АД назначены телмисартан в дозе 40 мг и индапамид в дозе 1,5 мг.

Назначенная терапия: метформин в дозе 500 мг после последнего приема пищи и при хорошей переносимости с титрацией до 2000 мг в комбинации с ситаглиптином в дозе 100 мг (Асиглия®, компания «КРКА») утром, аторвастатин в дозе 20 мг. Рекомендован контроль гликемии натощак и через два часа после основных приемов пищи.

Через две недели была достигнута доза метформина 2000 мг/сут (1000 мг после завтрака и 1000 мг после ужина). Для повышения приверженности лечению пациент был переведен на фиксированную комбинацию метформина в дозе 1000 мг и ситаглиптина в дозе 50 мг (Асиглия® Мет, компания «КРКА») с двукратным приемом (после завтрака и после ужина).

Через три месяца терапии: вес – 88 кг (снижение на 6 кг), гликемия натощак – 5,5 ммоль/л, после завтрака – 6,8 ммоль/л, после обеда – 7,6 ммоль/л, после ужина – 8,0 ммоль/л, HbA1c – 7,2%, АД – 120/80 мм рт. ст. Биохимический анализ крови: АСТ – 24 ед/л, АЛТ – 20 ед/л, креатинин – 124 мкмоль/л, мочевина – 6,8 ммоль/л, общий холестерин – 3,4 ммоль/л, ЛПВП – 1,1 ммоль/л, ЛПНП – 2,6 ммоль/л, ТГ – 1,9 ммоль/л.

Данный клинический случай демонстрирует эффективность комбинированной терапии метформином и ситаглиптином (Асиглия® Мет) у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа.

С возрастом течение СД приобретает свои особенности. Так, у пожилых пациентов часто отмечается бессимптомное течение не только основного заболевания, но и его осложнений.

Множественная коморбидная патология и нарушения когнитивных функций в данной когорте требуют

особого подхода при выборе терапии. Например, гипогликемические состояния без предшествующих, без характерных клинических проявлений нередко резко переходят в состояние гипогликемической комы или, что регистрируется чаще, к рикошетной гипергликемии, приводящей к ошибочному увеличению доз принимаемых сахароснижающих препаратов. Преобладание изолированной постпрандиальной гипергликемии требует дополнительного внимания не только к коррекции питания, но и к выбору комбинации пероральных сахароснижающих средств.

Согласно 11-й редакции Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД, иДПП-4 также являются приоритетными препаратами у пожилых пациентов из-за более благоприятного профиля безопасности, в том числе в отношении развития гипогликемий и возможности применения на любой стадии ХБП. Ингибиторы ДПП-4 более предпочтительны, чем производные сульфонилмочевины, для интенсификации терапии у пожилых в связи с низким риском гипогликемий [6].

Согласно данным Федерального регистра СД, частота назначения производных сульфонилмочевины возрастает с увеличением количества пожилых пациентов, длительно страдающих диабетом. Добавление иДПП-4 к уже имеющейся терапии метформином и производными сульфонилмочевины может обеспечить лучший контроль с меньшими рисками [16, 17]. Доказано, что через 24 недели приема ситаглиптина совместно с низкими дозами глимегирида значительно улучшался контроль гликемии (снижение уровня HbA1c на 0,8%;  $p < 0,001$ ) по сравнению с терапией высокими дозами глимегирида. Терапия ситаглиптином и глимегиридом в дозе 0,5–2,0 мг/сут также продемонстрировала преимущество с точки зрения безопасности по сравнению с терапией высокими дозами глимегирида [18].

В подтверждение сказанному ниже приведен клинический случай, свидетельствующий об эффективности добавления ситаглиптина к метформину и производным сульфонилмочевины.

Пациентка А. 68 лет, неработающая пенсионерка. Со слов больной, у нее низкая физическая активность. В течение дня длительное время проводит на диване перед телевизором. Ежедневно смотрит два-три художественных фильма. Сахарный диабет 2 типа установлен десять лет назад. Артериальной гипертензией страдает в течение 15 лет.

Рост – 164 см, вес – 96 кг, ИМТ – 35,7 кг/м<sup>2</sup>.

После установления диагноза СД 2 типа был назначен метформин в дозе 850 мг два раза в сутки. Периодически пропускала прием вечерней дозы, гликемию контролировала редко.

Через три года уровень HbA1c составил 8,8%, поэтому ежедневная доза метформина была увеличена до 2000 мг и добавлен гликлазид МВ в дозе 60 мг с последующей титрацией до 120 мг. Рекомендованную диету больная не соблюдала. После добавления к терапии гликлазида МВ прибавила в весе 8 кг.



Клинических признаков сердечной недостаточности не отмечено. При проведении электрокардиографии – отклонение электрической оси влево, других изменений не обнаружено. На эхокардиограмме – фракция выброса левого желудочка 54%.

Артериальное давление – 130/85 мм рт. ст., окружность талии – 118 см.

Биохимический анализ крови: глюкоза натощак – 7,7 ммоль/л, АСТ – 32 ед/л, АЛТ – 40 ед/л, креатинин – 86 мкмоль/л, мочевины – 9,1 ммоль/л, мочевая кислота – 465 мкмоль/л, общий холестерин – 7,2 ммоль/л, ЛПВП – 0,67 ммоль/л, ЛПНП – 5,2 ммоль/л, ТГ – 3,6 ммоль/л, калий – 4,4 ммоль/л, натрий – 136 ммоль/л, HbA1c – 8,0%.

Самостоятельный суточный контроль гликемии: натощак – 9,2 ммоль/л, через два часа после завтрака – 12,3 ммоль/л, через два часа после обеда – 12,8 ммоль/л, через два часа после ужина – 13,1 ммоль/л.

Скорость клубочковой фильтрации – 64,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП С2А).

Диагноз: ожирение второй степени, сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь второй стадии, второй степени, риск высокий, хроническая болезнь почек стадии 2А, атерогенная дислипидемия. Целевой показатель HbA1c – 7,5% и менее.

Рекомендованы: низкокалорийная диета, с которой больная была детально ознакомлена, метформин в дозе 1000 мг после завтрака и после ужина, снижение дозы гликлазида МВ на 50% (60 мг), прием утром, ситаглиптин (Асиглия®) в дозе 100 мг утром, розувастатин в дозе 20 мг с эзетимибом в дозе 10 мг перед сном, повышение физической активности (скандинавская ходьба 25–30 минут ежедневно), контроль гликемии натощак и через два часа после основных приемов пищи.

Через три месяца: вес – 89 кг (снижение на 7 кг), глюкоза натощак – 5,7 ммоль/л, глюкоза после завтрака – 7,0 ммоль/л, глюкоза после обеда – 7,9 ммоль/л, глюкоза после ужина – 8,1 ммоль/л, HbA1c – 7,3%.

Биохимический анализ крови: АСТ – 25 ед/л, АЛТ – 20 ед/л, креатинин – 90 мкмоль/л, мочевины – 8,8 ммоль/л, общий холестерин – 4,2 ммоль/л, ЛПВП – 0,8 ммоль/л, ЛПНП – 2,5 ммоль/л, ТГ – 2,0 ммоль/л.

Таким образом, добавление ситаглиптина в схему лечения, включавшую метформин и производное сульфонилмочевины, может быть эффективным

для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа, которые не достигают адекватного контроля на предшествующей терапии.

Согласно данным Федерального регистра СД, комбинация метформина и ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 является одним из распространенных вариантов лечения больных СД 2 типа. Однако интенсификация терапии с помощью добавления иДПП-4 способствует улучшению гликемического контроля благодаря взаимодополняющим механизмам действия, которые приводят к большему снижению уровней HbA1c и глюкозы в плазме натощак. Кроме того, такая комбинация поддерживает контроль веса и характеризуется более благоприятным профилем безопасности вследствие снижения частоты развития инфекции мочеполовой системы как у мужчин, так и у женщин [19–21].

С 2017 г. контроль гликемии подразумевает измерение не только показателей углеводного обмена, но и времени нахождения в целевом диапазоне, который устанавливается врачом с учетом различных параметров пациента. Для пожилых, хрупких пациентов установлены более строгие рекомендации по времени нахождения ниже целевого диапазона (таблица) [22].

Влияние иДПП-4 на суточную вариабельность гликемии стало предметом исследования R. Brazg и соавт. (2007 г.) [23]. Так, добавление ситаглиптина к текущей терапии метформинном улучшило 24-часовой контроль гликемии.

Совместное применение иДПП-4 и инсулина – хорошо изученная стратегия лечения СД 2 типа у пациентов, которым необходим усиленный гликемический контроль. Основные преимущества такой терапии заключаются в лучшем гликемическом контроле (снижение уровня HbA1c на 0,6–0,8%), отсутствии увеличения веса или риска гипогликемий, высоком профиле безопасности [24].

В исследовании S. Shimoda и соавт. (2013 г.) добавление ситаглиптина к ежедневным инъекциям инсулина значительно улучшило гликемический контроль и снизило суточные колебания глюкозы у пациентов с СД 2 типа, недостаточно контролируемым с помощью инсулинотерапии, без увеличения риска набора веса или частоты гипогликемий [25].

В подтверждение вышесказанного приведем еще один клинический случай, демонстрирующий эффективность добавления комбинации ситаглиптина и метформина к базис-болюсному режиму инсулинотерапии.

Пациент А. 71 года обратился с жалобами на сухость во рту в течение дня, частое мочеиспускание, прибавку веса на 5 кг за полгода, периодически возникающие потливость, дрожь, одышку при физической нагрузке.

Из анамнеза: СД 2 типа выявлен в 2010 г. На тот момент времени уровень глюкозы в крови составлял 10–12 ммоль/л, поэтому была назначена комбинированная сахароснижающая терапия, включавшая метформин и глимепирид. Пациент стал соблюдать

### Рекомендованное время нахождения в разных диапазонах гликемии

Популяция с СД 2 типа	Уровень глюкозы, ммоль/л	Требуемая длительность нахождения в диапазоне
Общая популяция	3,9–10,0	> 70% (> 16 ч 48 мин)
	< 3,9	< 4% (< 1 ч)
	< 3,0	< 1% (< 15 мин)
	> 10,0	< 25% (< 6 ч)
	> 13,9	< 5% (< 1 ч 12 мин)
Пожилые/высокого риска/хрупкие пациенты	3,9–10,0	> 50% (> 12 ч)
	< 3,9	< 1% (< 15 мин)
	> 13,9	< 10% (< 2 ч 24 мин)



рекомендованную диету, на фоне которой часто отмечал приступы голода, сердцебиение и тремор пальцев, которые компенсировал приемом конфет или меда. За последние четыре года прибавил в весе 17 кг, при этом 5 кг – за последние полгода. За время лечения дозы метформина и глимегирида были повышены до максимальных, однако компенсации углеводного обмена достичь не удалось (уровень HbA1c в пределах 8–10%). В 2021 г. пероральную сахароснижающую терапию отменили, пациент был переведен на инсулинотерапию в базал-болюсном режиме. Инсулинотерапия включала инсулин гларгин 100 – 30 Ед, инсулин короткого действия – 22 Ед/сут. Уровень глюкозы в крови снизился и в течение дня колебался от 3,9 до 14,6 ммоль/л.

С 2010 г. пациент страдает артериальной гипертензией с максимальным подъемом АД до 185/105 мм рт. ст., в связи с чем терапевтом подобрана гипотензивная терапия, на фоне которой АД поддерживается в пределах 130/75–140/80 мм рт. ст. С 2015 г. по поводу дислипидемии IIb типа получает розувастатин в дозе 10 мг.

Рост – 180 см, вес – 114 кг, ИМТ – 35,2 кг/м<sup>2</sup>. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, с преимущественным распределением в области живота.

Биохимический анализ крови: гликемия натощак – 9,6 ммоль/л, общий холестерин – 5,8 ммоль/л, ЛПНП – 2,8 ммоль/л, ЛПВП – 0,8 ммоль/л, HbA1c – до 8,0%. Остальные показатели без изменений.

Диагноз: сахарный диабет 2 типа, ожирение второй степени, дислипидемия IIb типа, гипертоническая болезнь второй стадии, третьей степени, риск высоких.

Самоконтроль с частотой восемь раз в сутки выявил частые гипогликемии днем с уровнем 3,2 ммоль/л, легкими клиническими признаками, купирующимися приемом углеводов.

Пациенту отменили инсулин короткого действия перед основными приемами пищи, снизили дозу инсулина гларгин 100 на 10 Ед, оставив на ночь 20 Ед. К терапии добавили фиксированную комбинацию

ситаглиптина и метформина (Асиглия® Мет) в дозах 50 и 1000 мг соответственно два раза в сутки.

На фоне назначенного лечения общее состояние больного значительно улучшилось, исчезли внезапные приступы голода.

Через пять дней уровень глюкозы натощак достиг 6,1 ммоль/л, постпрандиальные показатели глюкозы после завтрака – 6,8 ммоль/л, после обеда – 7,9 ммоль/л, после ужина – 7,2 ммоль/л.

Через три месяца лечения инсулином гларгин в дозе 20 Ед (на ночь) и препаратом Асиглия® Мет два раза в сутки вес больного снизился на 5 кг, уровень HbA1c – на 0,5%, составив 7,5%. Липидограмма больного не изменилась.

Таким образом, через три месяца лечения состояние пациента значительно улучшилось. Компенсация углеводного обмена достигнута без гипогликемических эпизодов невзирая на деинтенсификацию терапии с помощью фиксированной комбинации иДПП-4 и метформина. Применение препарата инкретинового ряда – ситаглиптина в комбинации с метформином позволило отказаться от инсулина короткого действия и за три месяца снизить вес на 5 кг.

В заключение следует отметить, что глиптины, в частности глиптины компании «КРКА» (Асиглия® и Асиглия® Мет), эффективны и безопасны у различных категорий пациентов с СД 2 типа. Они имеют преимущества в отношении сохранения инсулин-секретирующей функции поджелудочной железы и рекомендованы для инициации терапии СД 2 типа [6]. По сравнению с традиционными методами лечения иДПП-4 значительно снижают уровень HbA1c с меньшим риском развития гипогликемий, что делает их особенно перспективными у уязвимых групп, таких как пожилые пациенты, пациенты с почечной недостаточностью и пациенты, которым необходима интенсификация терапии. ❁

#### **Конфликт интересов**

*Статья подготовлена при поддержке компании «КРКА».*

*Конфликт интересов отсутствует.*

## **Литература**

1. <https://www.endocrincentr.ru/news/nmic-endokrinologii-minzdrava-rossii-na-xxxi-rossiyskom-nacionalnom>.
2. Шестакова М.В., Ярек-Мартынова И.Р., Иванишина Н.С. и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития. Проблемы эндокринологии. 2005; 51 (3): 11–17.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes – 2024. Diabetes Care. 2024; 47 (Suppl. 1): S5–S10.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023; 26 (2): 104–123.
5. Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F., et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. Diabetes Care. 2010; 33 (7): 1665–1673.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023.
7. Lamers D., Famulla S., Wronkowitz N., et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. Diabetes. 2011; 60 (7): 1917–1925.



8. Rehfeld J.F. The Origin and understanding of the incretin concept. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018; 9: 387.
9. Crunkhorn S. Illuminating the incretin effect. *Nature Milestones. Diabetes*. 2021: S11.
10. Holst J.J. From the incretin concept and the discovery of GLP-1 to today's diabetes therapy. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 260.
11. Creutzfeldt W. The [pre-] history of the incretin concept. *Regul. Pept.* 2005; 128 (2): 87–91.
12. Karasik A., Aschner P., Katzeff H., et al. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24 (2): 489–496.
13. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>.
14. Ghosal S., Sinha B. Gliptins and cardiovascular outcomes: a comparative and critical analysis after TECOS. *J. Diabetes Res.* 2016; 2016: 1643496.
15. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019; 394 (10208): 1519–1529.
16. Yakaryılmaz F.D., Öztürk Z.A. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *World J. Diabetes*. 2017; 8 (6): 278–285.
17. Costello R.A., Nicolas S., Shivkumar A. *Sulfonylureas. 2023 / StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.*
18. Umayahara R., Yonemoto T., Kyou C., et al. Low-dose glimepiride with sitagliptin improves glycemic control without dose-dependency in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on high-dose glimepiride. *Endocr. J.* 2014; 61 (12): 1163–1170.
19. McGovern A.P., Hogg M., Shields B.M., et al. Risk factors for genital infections in people initiating SGLT2 inhibitors and their impact on discontinuation. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2020; 8 (1): e001238.
20. Fadini G.P., Bonora B.M., Mayur S., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (3): 740–744.
21. Chadha M., Das A.K., Deb P., et al. Expert opinion: optimum clinical approach to combination-use of SGLT2i + DPP4i in the Indian diabetes setting. *Diabetes Ther.* 2022; 13 (5): 1097–1114.
22. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019; 42 (8): 1593–1603.
23. Brazg R., Xu L., Dalla Man C. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2007; 9 (2): 186–193.
24. Gomez-Peralta F., Abreu C., Gomez-Rodriguez S., et al. Safety and efficacy of DPP4 inhibitor and basal insulin in type 2 diabetes: an updated review and challenging clinical scenarios. *Diabetes Ther.* 2018; 9 (5): 1775–1789.
25. Shimoda S., Iwashita S., Ichimori S., et al. Efficacy and safety of sitagliptin as add-on therapy on glycemic control and blood glucose fluctuation in Japanese type 2 diabetes subjects ongoing with multiple daily insulin injections therapy. *Endocr. J.* 2013; 60 (10): 1207–1214.

## Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors for Treating Type 2 Diabetes Mellitus with a Personalized Approach

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof. <sup>1,2</sup>, A.N. Oranskaya, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine

<sup>2</sup> A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

Contact person: Ashot M. Mkrtumyan, [vagrashot@mail.ru](mailto:vagrashot@mail.ru)

*Diabetes mellitus type 2 is a recognized world-wide pandemics in the XXI century. Every tenth person on the planet suffers from this disease. Early onset of hypoglycemic therapy- aimed at the maximum number of pathophysiological targets- helps to slow down disease progression and to prevent its cardiorenal complications. That is why, right at the time of diagnosis putting, it is recommended to combine Metformin and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP-4 inhibitors), as a start therapy, because the latter ones can preserve the insulin-secreting function of the pancreas. Compared to traditional drug options, DPP-4 inhibitors significantly reduce HbA1c levels with a lower risk of hypoglycemia, making them a promising medicine for therapy intensification.*

*Sitagliptin is the first and most studied drug in DPP-4 inhibitor group. The article discusses differences between Sitagliptin and other agents of this class, and provides examples from clinical practice demonstrating its potentials at the beginning of type 2 diabetes therapy, as well as at the stage of intensification of treatment for patients with long-term type 2 diabetes.*

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, incretins, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sitagliptin

# ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА С ПРЕПАРАТАМИ КРКА

—  
Контроль  
гликемии – это  
**просто\***  
—

На правах рекламы.

## Асиглия®

ситаглиптин  
100 мг



### Показания к применению:<sup>1</sup>

Препарат Асиглия® показан к применению у взрослых пациентов (от 18 лет) с сахарным диабетом 2 типа в качестве монотерапии и в комбинированной терапии с метформином/с производными сульфонилмочевины/с агонистами PPAR-γ (тиазолидиндионами)/с инсулином.

## Асиглия® Мет

метформин + ситаглиптин  
1000 мг + 50 мг



### Показания к применению:<sup>2</sup>

Препарат Асиглия® Мет показан к применению у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа от 18 лет и старше в качестве монотерапии и в комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины/с тиазолидиндионами/с инсулином.

\* Под простотой понимается рекомендованный режим приема ситаглиптина: 1 таблетка 100 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи (согласно общей характеристике лекарственного препарата Асиглия®).

#### Источники информации:

1. Общая характеристика лекарственного препарата Асиглия®.
2. Общая характеристика лекарственного препарата Асиглия® Мет.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

www.krka.ru

 KRKA



# Актуальные проблемы диагностики и лечения новообразований щитовидной железы

С.Н. Стяжкина, д.м.н., проф., Р.М. Идиатуллин, к.м.н., И.В. Федотова,  
С.А. Арутюнян, П.Г. Санников, к.м.н., Р.К. Аюбов, Ш.У. Тахиров

Адрес для переписки: Роман Кемранович Аюбов, ayubov.roman@gmail.com

Для цитирования: Стяжкина С.Н., Идиатуллин Р.М., Федотов И.В. и др. Актуальные проблемы диагностики и лечения новообразований щитовидной железы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (44): 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-44-32-36

*В статье проанализированы данные литературы, отражающие ключевые аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения новообразований щитовидной железы. В частности, рассмотрены вопросы использования ультразвуковой диагностики, тонкоигольной аспирационной биопсии и молекулярных маркеров и современной терапии у пациентов с новообразованиями в щитовидной железе. Установлено, что 80–85% узловых новообразований щитовидной железы являются доброкачественными. На злокачественные опухоли приходится 1–5%. Молекулярная диагностика и таргетная терапия, в том числе ингибиторами тирозинкиназы и радиоактивным йодом, существенно повышают эффективность лечения рака щитовидной железы. Ключевыми методами раннего выявления патологии остаются ультразвуковая диагностика и биопсия.*

*Применение современных методов диагностики и терапии способствует улучшению прогноза у пациентов с новообразованиями в щитовидной железе. Будущее исследований связано с интеграцией молекулярных методов диагностики и персонализированных подходов терапии в клиническую практику.*

**Ключевые слова:** щитовидная железа, узловые образования, рак, диагностика, таргетная терапия

Патология щитовидной железы (ЩЖ) занимает второе место среди эндокринных заболеваний. Более того, у 40% населения сохраняется риск дефицита йода, необходимого для выработки гормонов ЩЖ, что является основной причиной повышения встречаемости поражений ЩЖ во всем мире [1]. Именно поэтому очень важно диагностировать заболевания ЩЖ на ранних стадиях и предпринимать меры предосторожности для предотвращения развития опасных состояний. В настоящее время существует несколько подходов к диагностике заболеваний ЩЖ, таких как тестирование, визуализация, анализ крови и биопсия тканей [2]. С начала 90-х гг. распространенность заболеваний ЩЖ неуклонно увеличивается. На данный момент времени тиреоидная патология выявляется у 15–40% населения России [3].

Первое место в структуре заболеваний ЩЖ занимает узловатая патология: узловой зоб, узловатая гиперплазия, доброкачественные и злокачественные опухоли [4, 5]. Среди узловых заболеваний около 80–85% приходится на коллоидный зоб, 10–15% – на аденому, 1–5% – на злокачественные опухоли [6, 7]. Однако в других работах

показано, что на доброкачественные опухоли ЩЖ приходится 12–30% [7, 8].

Необходимо отметить, что особое внимание к проблеме узловых образований ЩЖ связано с глобальным ростом заболеваемости как доброкачественными патологиями, так и раком щитовидной железы (РЩЖ).

Данные эпидемиологических исследований, проведенных в регионах с достаточным содержанием йода, свидетельствуют, что пальпируемые узлы ЩЖ встречаются у 5–10% женщин и 1–2% мужчин. Однако при использовании ультразвукового исследования (УЗИ) с высоким разрешением узлы ЩЖ обнаруживаются у 19–68% населения, при этом с более высокой частотой у женщин. При аутопсии узлы ЩЖ выявляются у 85% женщин и 65% мужчин [9–11].

С возрастом частота выявления узлов ЩЖ существенно увеличивается. В частности, у детей такие определяются редко, у пожилых – в 80% случаев [8].

В последние годы наблюдается возрастание числа случаев обнаружения множественных аденом, что часто сочетается с аутоиммунным тиреоидитом, узловым зобом и раком [9].



При наличии узлов ЩЖ прежде всего необходимо исключить РЩЖ. Согласно одним данным, РЩЖ выявляется в 7–15% случаев и зависит от таких факторов, как возраст, пол и семейный анамнез [10]. Согласно другим данным, частота встречаемости карцином в узловых образованиях варьируется от 2 до 30%, при этом чаще всего указывается диапазон от 5 до 7% [11].

В структуре злокачественных новообразований на РЩЖ приходится 1–3%, однако в структуре эндокринных опухолей он занимает ведущие позиции [12].

В период с 2008 по 2018 г. в Российской Федерации заболеваемость РЩЖ увеличилась с 4,63 до 6,36 на 100 тыс. населения. Таким образом, за указанный период прирост составил 37,4%, среднегодовой прирост – 3,2%. В 2018 г. в России было зарегистрировано 13 250 новых случаев РЩЖ. При этом средний возраст заболевших составил 54 года, а пик заболеваемости пришелся на возраст от 55 до 64 лет. Около 10% случаев было выявлено у лиц моложе 21 года [12]. В странах, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС (Украина, Беларусь, Россия), также наблюдается рост заболеваемости среди молодого населения [13].

Необходимо отметить, что, несмотря на рост заболеваемости РЩЖ в развитых странах, таких как США, Канада и Япония, в них отмечается снижение показателей смертности, что объясняется улучшением методов диагностики и лечения [14].

Частично увеличение встречаемости РЩЖ может быть обусловлено улучшением методов диагностики – использованием УЗИ, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии [15]. Высокая распространенность РЩЖ подтверждается и данными аутопсии, согласно которым микрокарциномы ЩЖ имеют место в 29–39% случаев [16]. Повышение заболеваемости может быть связано и с увеличением частоты высококодифференцированных форм РЩЖ [17].

Чаще РЩЖ развивается у женщин, что связано с гормональными особенностями. Соотношение заболеваемости у женщин и мужчин составляет 3:1 [18]. В 2018 г. стандартизированный показатель заболеваемости среди мужчин в РФ составил 2,9 на 100 тыс., среди женщин – 13,7 на 100 тыс. Смертность среди мужчин достигла 0,3 на 100 тыс., среди женщин – 0,4 на 100 тыс. [17]. Однако у мужчин рак характеризуется более агрессивным течением и сопровождается более высоким риском метастазирования в регионарные лимфатические узлы [19]. Большая часть случаев РЩЖ выявляется на ранних стадиях. Так, примерно у 75,0% больных – на первой и второй стадиях, у 15,4% – на третьей стадии, у 8,5% – на четвертой [12]. В отличие от женщин мужчины чаще обращаются к врачам на более поздних стадиях заболевания [20]. Одним из ключевых факторов риска развития РЩЖ является воздействие ионизирующего излучения, особенно среди лиц, подвергшихся радиационному воздействию в детском возрасте [20].

Гиперстимуляция ЩЖ, вызванная дефицитом йода, также способствует образованию опухолей. Дефицит йода приводит к развитию преимущественно фолликулярного типа рака, тогда как йодная профилактика – папиллярного типа рака [21, 22].

Ключевую роль в патогенезе РЩЖ играют мутации таких генов, как BRAF, RET и RAS, что подтверждается более чем в 90% случаев [23].

Мутации гена BRAF обнаруживаются в 40–60% случаев папиллярного РЩЖ, мутации гена RAS – в 10–20% случаев папиллярного и в 40–50% случаев фолликулярного РЩЖ. Мутации протоонкогена RET обуславливают развитие медулярного рака, особенно при наследственных синдромах, таких как множественная эндокринная неоплазия 2А и 2В типов.

Первоначальное обследование любого вновь обнаруженного узла ЩЖ должно включать определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови [24].

Сывороточный ТТГ является одним из наиболее часто измеряемых показателей в амбулаторных условиях, поскольку заболевания ЩЖ в большинстве случаев могут быть диагностированы исходя из его значений. Кроме того, наличие высококачественных, чувствительных, специфичных и недорогих методов исследования ТТГ делает скрининг заболеваний ЩЖ доступным. Из-за логарифмически линейной зависимости ТТГ от свободного тироксина отклонение концентрации ТТГ от популяционно-специфических референтных интервалов представляет более предпочтительный начальный тест для оценки функции ЩЖ [25].

Тиреотропный гормон выделяется из передней доли гипофиза и сигнализирует о необходимости выработки гормона по мере надобности. Если уровень гормонов ЩЖ низкий, уровень ТТГ в ответ повышается, и наоборот. Таким образом, измерение уровня ТТГ позволяет дифференцировать функциональные и нефункциональные узлы. Необходимо подчеркнуть, что гиперфункционирующие узлы редко бывают злокачественными. При уровне ТТГ ниже нормы, что указывает на гиперактивную железу, следует провести ядерную медицинскую визуализацию (поглощение и сканирование), чтобы задокументировать, является узел гиперфункционирующим (горячим), изофункционирующим (теплым) или нефункционирующим (холодным) по сравнению с окружающей тканью ЩЖ.

Если узел горячий или теплый, цитологического исследования не требуется. Однако при наличии симптомов показано дополнительное обследование, чтобы исключить другие причины этого, такие как болезнь Грейвса, и назначить адекватное лечение [26].

Нефункционирующие узлы требуют использования тонкоигольной аспирационной биопсии для цитологического исследования. Если уровень ТТГ нормальный или повышенный, даже в пределах верхней границы нормы, все равно рекомендуется проведение тонкоигольной аспирационной биопсии, поскольку уровень злокачественности выше у нефункционирующих узлов и желез, пораженных тиреоидитом Хашимото, распространенным аутоиммунным гипотиреозом [26].

В настоящее время развивается методика толстоигольной биопсии ЩЖ, которая была предложена в качестве дополнительного диагностического метода к тонкоигольной аспирационной биопсии, под УЗИ-контролем, в основном для преодоления ограничений недиагностической или неубедительной цитологической диагностики,



которая может привести к повторному проведению тонкоигольной аспирационной биопсии или ненужной операции [26]. Толстоигольная биопсия ранее применялась по различным показаниям, включая дифференциацию быстрорастущих опухолей ЩЖ, дифференциацию фолликулярных поражений, медуллярную карциному ЩЖ, кальцинированные узлы и дегенерирующие узлы ЩЖ. Некоторые авторы предлагают использовать толстоигольную биопсию в качестве диагностического инструмента первой линии при заболеваниях ЩЖ [27].

В развитии спорадической и семейной форм медуллярного РЩЖ прежде всего имеют значение мутации протоонкогена RET. Высокая (более 50%) распространенность мутаций RET *de novo* выявлена у пациентов с множественной эндокринной неоплазией 2В типа, в меньшей степени – у пациентов с множественной эндокринной неоплазией 2А типа. Соматические мутации RET могут быть обнаружены в опухолевой ткани у 40–60% больных спорадическим медуллярным РЩЖ [28].

На сегодняшний день связь между фоновой патологией ЩЖ и риском развития злокачественных опухолей окончательно не установлена. Чаще опухоли ЩЖ ассоциируются с аутоиммунным тиреоидитом, зобом и аденомой. Так, в исследовании С.М. Kitahara и соавт. было отмечено повышение риска развития дифференцированного РЩЖ у лиц с гипертиреозом и аутоиммунным тиреоидитом, при этом ассоциация с гипотиреозом была менее выраженной [28].

В общей популяции аутоиммунные заболевания ЩЖ встречаются в 2–5% случаев, а РЩЖ на фоне аутоиммунного тиреоидита – в 0,3–38,0%, при этом чаще у женщин. На сегодняшний день механизмы этой связи полностью еще не изучены.

Ассоциация аутоиммунного тиреоидита с РЩЖ является антителоспецифичной. В исследовании G. Aziz и соавт. установлено, что у пациентов с повышенным уровнем антител к тиреоглобулину риск развития РЩЖ выше. Распространенность РЩЖ в данной популяции составила 11,5% [29].

Согласно результатам метаанализа, проведенного S. Moon и соавт., у пациентов с папиллярным РЩЖ, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом, имели место более благоприятные клинико-патологические характеристики и лучший прогноз, включая снижение частоты лимфогенного и отдаленного метастазирования и увеличение безрецидивной продолжительности жизни [30]. Возможным механизмом защитного воздействия может быть снижение частоты мутаций BRAF V600E у пациентов с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом, который является маркером менее агрессивного течения РЩЖ.

Наиболее часто лечение новообразований ЩЖ осуществляют хирургическим методом, в зависимости от степени поражения проводят либо полное удаление ЩЖ – тиреоидэктомию, либо частичную резекцию ЩЖ – гемитиреоидэктомию.

Проведенные за последние два десятилетия исследования показывают, что выполнение органосохраняющей операции – гемитиреоидэктомию является более приемлемым вариантом хирургического лечения РЩЖ. Выбор данного

типа операции связан с более низкими показателями хирургических осложнений и риском послеоперационной астении у правильно отобранных пациентов [31].

В настоящее время высокоактуальна разработка методик, позволяющих выбрать необходимый для каждого конкретного пациента объем оперативного вмешательства, что позволит оптимизировать хирургическую тактику у больных с новообразованиями в ЩЖ [32].

После хирургического лечения ЩЖ необходима пожизненная заместительная терапия гормональными препаратами для предотвращения развития гипотиреоза.

Оценка функции ЩЖ является важной составляющей ухода после геми- или тиреоидэктомию. После операции необходимо один раз с интервалом три-четыре месяца проводить исследование уровней ТТГ, трийодтиронина и тироксина в крови, затем данное исследование проводится один раз в год [33].

Немаловажной также является регулярная оценка качества жизни пациентов после перенесенной операции [34].

Левотироксин натрия остается основным препаратом для ведения пациентов в послеоперационном периоде. Он является препаратом выбора в связи с эффективностью в устранении симптомов гипотиреоза, долгосрочным опытом использования, благоприятным профилем побочных эффектов, простотой применения, хорошей абсорбцией в кишечнике, длительным периодом полувыведения из сыворотки крови и низкой стоимостью. Пациентам также назначают анксиолитические препараты для купирования тревожных состояний [33, 35].

В последнее десятилетие интенсивно развивается таргетная терапия РЩЖ, в частности применение ингибиторов тирозинкиназы. Они могут продлить выживаемость пациентов без прогрессирования заболевания и представлять собой наиболее важный терапевтический вариант при запущенном и прогрессирующем РЩЖ [36].

Иммунотерапия для лечения новообразований ЩЖ пока не является стандартом, но активно изучается при агрессивных формах, таких как анапластический рак. Чекпойнт-ингибиторы, например пембролизумаб, блокируют белки, препятствующие иммунной системе атаковать раковые клетки. Этот подход помогает активировать Т-лимфоциты, которые могут распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Иммунотерапия рассматривается как перспективная при опухолях, устойчивых к другим методам, таким как таргетная терапия и терапия радиоактивным йодом [37].

Термоабляция – минимально инвазивный метод, при котором для разрушения опухолевой ткани используется тепловое воздействие. Радиочастотная и лазерная абляция часто применяется для лечения доброкачественных и небольших злокачественных узлов. Процедуры проводятся под УЗИ-контролем и имеют преимущества, такие как минимальная инвазивность, быстрое восстановление и возможность сохранения функциональной ткани ЩЖ, что особенно важно для пациентов, которым противопоказана операция [38].

Современным методом лечения новообразований ЩЖ является высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU). Сфокусированные ультразвуковые волны нагревают и разрушают опухолевые ткани



без повреждения окружающих структур. УЗИ-контроль позволяет точно направить энергию на целевой узел. HIFU применяется для лечения доброкачественных узлов ЩЖ и некоторых форм рака. Преимуществами метода являются отсутствие разрезов, короткий период восстановления и возможность амбулаторного лечения без общей анестезии [39].

Этаноловая деструкция узлов – минимально инвазивный метод, используемый для лечения доброкачественных узлов ЩЖ и рецидивирующих кист. Метод заключается во введении концентрированного этанола непосредственно в узел под УЗИ-контролем. Этанол вызывает разрушение клеток узла за счет дегидратации и коагуляции белков, что приводит к уменьшению объема новообразования. Процедура предпочтительна для пациентов, у которых есть противопоказания к хирургическому лечению

или которые стремятся избежать операции. Алкогольная абляция отличается хорошей переносимостью и минимальным риском осложнений, однако ее эффективность зависит от размера и типа узла [40].

Изучение инновационных мультидисциплинарных подходов к диагностике и лечению новообразований ЩЖ очень важно в практической деятельности врача.

Так, для улучшения диагностики новообразований ЩЖ необходимо проведение молекулярно-генетических исследований. Эти исследования могут способствовать выявлению предрасположенности к развитию патологии ЩЖ и созданию целевых методов лечения, что в конечном итоге улучшит исходы у пациентов.

Дальнейшее изучение механизмов развития РЩЖ и его связи с генетическими и фоновыми факторами является важной задачей в области эндокринологии и онкологии. ❁

## Литература

1. Keestra S., Höggqvist Tabor V., Alvergne A. Reinterpreting patterns of variation in human thyroid function: an evolutionary ecology perspective. *Evol. Med. Public Health.* 2020; 9 (1): 93–112.
2. Aversano L., Bernardi M.L., Cimitile M., et al. A systematic review on artificial intelligence techniques for detecting thyroid diseases. *PeerJ. Comput. Sci.* 2023; 9: e1394.
3. Пинский С.Б., Белобородов В.А. Структура узловых образований в хирургии щитовидной железы. *Сибирский медицинский журнал.* 2010; 2: 59–64.
4. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. и др. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йоддефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. *Проблемы эндокринологии.* 2018; 64 (1): 21–37.
5. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2018; 14 (4): 192–205.
6. Попова Н.М., Стяжкина С.Н., Аюбов Р.К. Характеристика узловых образований щитовидной железы у госпитализированных пациентов Удмуртской Республики. *Инновации в медицине: от науки к практике: Материалы 71-й научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием.* Душанбе: Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, 2023: 256–258.
7. Пинский С.Б., Белобородов В.А. Аденома щитовидной железы. *Сибирский медицинский журнал.* 2010; 3: 73–77.
8. Кузнецов Н.А., Бронтвейн А.Т., Абулов С.Э. и др. Ранняя диагностика и тактика лечения очаговых образований щитовидной железы. *Российский медицинский журнал.* 2002; 3: 13–16.
9. Кузнецов Н.С., Симакина О.В., Ким И.В. Прединдикторы послеоперационного гипопаратиреоза после тиреоидэктомии и методы его лечения. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2012; 8 (2): 20–30.
10. Стяжкина С.Н., Порываева Е.Л., Леднева А.В. и др. Эластография в диагностике узловых образований щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017; 20 (3): 286–289.
11. Russ G., Lebouleux S., Leenhardt L., Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur. Thyroid J.* 2014; 3 (3): 154–163.
12. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F., et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: the EU-TIRADS. *Eur. Thyroid J.* 2017; 6 (5): 225–237.
13. Хазиев В.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения узловой патологии щитовидной железы // 100 избранных лекций по эндокринологии / под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчуна и др. Харьков: С.А.М., 2009: 520–526.
14. Заривчацкий М.Ф., Богатырев О.П., Блинов С.А. и др. Основы хирургической эндокринологии. Руководство для врачей. Пермь, 2014.
15. Черников Р.А., Слепцов И.В., Бубнов А.Н. и др. Неинформативные цитологические заключения после тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы // *Рак щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения* / под ред. Р.А. Черникова. СПб., 2009: 147–149.
16. Черников Р.А., Воробьев С.Л., Слепцов И.В. Узловой зоб (эпидемиология, методы выявления, диагностическая тактика). *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2013; 9 (2): 29–35.
17. Brito J.P., Yarur A.J., Prokop L.J., et al. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2013; 23 (4): 449–455.
18. Афанасьева З.А., Галеева А.В. Доброкачественная узловатая патология щитовидной железы у детей: диагностика и лечение // *Современные аспекты хирургической эндокринологии.* Ижевск, 2009: 16–17.
19. Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Узловой зоб (клиническая лекция). *Эндокринная хирургия.* 2012; 4: 11–16.



20. Lim H., Devesa S.S., Sosa J.A., et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013. JAMA. 2017; 317 (13): 1338–1348.
21. Sanabria A., Kowalski L.P., Kowalski J.P., et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. Head Neck. 2018; 40 (4): 855–866.
22. Аюбов Р.К., Кононов И.И., Федулова Т.В. Исследование патологоанатомической картины узловых образований щитовидной железы среди взрослого населения в Удмуртской Республике // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2023. Сборник тезисов LXXXIV научно-практической конференции с международным участием. СПб.: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2023.
23. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприн. М.: филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018.
24. Nguyen Q.T., Lee E.J., Huang M.G., et al. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. Am. Health Drug Benefits. 2015; 8 (1): 30–40.
25. Rothacker K.M., Brown S.J., Hadlow N.C., et al. Reconciling the log-linear and non-log-linear nature of the TSH-free T4 relationship: intra-individual analysis of a large population. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016; 101 (3): 1151–1158.
26. Choi Y.J., Baek J.H., Suh C.H., et al. Core-needle biopsy versus repeat fine-needle aspiration for thyroid nodules initially read as atypia/follicular lesion of undetermined significance. Head Neck. 2017; 39 (2): 361–369.
27. Hahn S.Y., Shin J.H., Oh Y.L., Park K.W. Ultrasound-guided core needle biopsy techniques for intermediate or low suspicion thyroid nodules: which method is effective for diagnosis? Korean J. Radiol. 2019; 20 (10): 1454–1461.
28. Kitahara C.M., Rmendinge Farkas D.K., Jørgensen J.O.L., et al. Benign thyroid diseases and risk of thyroid cancer: a nationwide cohort study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018; 103 (6): 2216–2224.
29. Azizi G., Keller J.M., Lewis M., et al. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. Endocr. Relat. Cancer. 2014; 21 (6): 845–852.
30. Moon S., Chung H.S., Yu J.M., et al. Associations between Hashimoto Thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid cancer: a meta-analysis of observational studies. Endocrinol. Metab. (Seoul). 2018; 33 (4): 473–484.
31. Addasi N., Fingeret A., Goldner W. Hemithyroidectomy for thyroid cancer: a review. Medicina (Kaunas). 2020; 56 (11): 586.
32. Сигал З.М., Сурнина О.В., Сигал О.А. и др. Новая лечебно-диагностическая тактика при новообразованиях щитовидной железы. Новости хирургии. 2023; 31 (6): 439–448.
33. Brooks J.A., Fontanarosa J.B., Gigliotti B. Post-thyroidectomy hypothyroidism and thyroid hormone supplementation: a narrative review of the history, treatment, and patient experience. Ann. Thyroid. 2023; 8: 8.
34. Guldvog I., Reitsma L.C., Johnsen L., et al. Thyroidectomy versus medical management for euthyroid patients with hashimoto disease and persisting symptoms: a randomized trial. Ann. Intern. Med. 2019; 170 (7): 453–464.
35. Аюбов Р.К., Вяткин В.В., Кононов И.И. Фармакотерапия в послеоперационном периоде при заболеваниях щитовидной железы. Современные аспекты медицины и биологии. Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной 90-летию ИГМА, Ижевск, 17–21 апреля 2023 г. Ижевск: Ижевская государственная медицинская академия, 2023: 57–58.
36. Lorusso L., Cappagli V., Valerio L., et al. Thyroid cancers: from surgery to current and future systemic therapies through their molecular identities. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22 (6): 3117.
37. Naoum G.E., Morkos M., Kim B., et al. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. Mol. Cancer. 2018; 17 (1): 51.
38. Петров В.Г., Созинов А.И., Бакшеев Е.Г. и др. Применение высокоинтенсивного лазера в лечении доброкачественной узловой патологии щитовидной железы. Вестник Сургутского государственного университета. Медицина. 2022; 2 (52): 22–27.
39. Lang B.H., Wu A.L. High intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules – a systematic review. J. Ther. Ultrasound. 2017; 5: 11.
40. Livraghi T., Paracchi A., Ferrari C., et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. Work in progress. Radiology. 1990; 175 (3): 827–829.

## Current Problems in the Diagnosis and Treatment of Thyroid Tumors

S.N. Styazhkina, MD, PhD, Prof., R.M. Idiatullin, PhD, I.V. Fedotova, S.A. Arutyunyan, P.G. Sannikov, PhD, R.K. Ayubov, Sh.U. Takhirov

Izhevsk State Medical Academy

Contact person: Roman K. Ayubov, ayubov.roman@gmail.com

*The article analyzes the literature data reflecting the key aspects of epidemiology, diagnosis and treatment of thyroid neoplasms. In particular, the issues of the use of ultrasound diagnostics, fine needle aspiration biopsy, molecular markers and modern therapy in patients with thyroid neoplasms are considered.*

*It has been established that 80–85% of nodular neoplasms of the thyroid gland are benign. Malignant tumors account for 1–5%. Molecular diagnostics and targeted therapy, including tyrosine kinase inhibitors and radioactive iodine, significantly increase the effectiveness of thyroid cancer treatment.*

*Ultrasound diagnostics and biopsy remain the key methods of early detection of pathology.*

*The future of research is linked to the integration of molecular diagnostic methods and personalized approaches into clinical practice.*

**Keywords:** thyroid gland, nodules, cancer, diagnosis, targeted therap



Внедрение новых  
медицинских технологий,  
методик лечения  
и профилактики заболеваний  
в практическое здравоохранение



# XIV

## Межрегиональная конференция

# АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

18–19 декабря  
2024

г. Москва,  
Раменский бульвар, д. 1,  
кластер «Ломоносов»,  
ИНТЦ МГУ «Воробьевы горы»



# Йододефицитные заболевания: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике

*Спектр йододефицитной патологии весьма широк – от репродуктивных нарушений до специфических заболеваний щитовидной железы. Современным подходам к диагностике, лечению и профилактике йододефицитных заболеваний было посвящено выступление заведующей отделом терапевтической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, д.м.н. Надежды Михайловны ПЛАТОНОВОЙ, состоявшееся в рамках научно-практической конференции «Академия инновационной и персонализированной медицины в акушерстве и гинекологии» (Москва, 24 октября 2024 г.).*

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2007 г., к йододефицитным заболеваниям относятся все нарушения, связанные с хроническим дефицитом йода и практически полностью предотвратимые при его устранении. Исключением являются изменения, вызванные нехваткой йода на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте. Они не только необратимы, но и не поддаются лечению и реабилитации.

За последние 25 лет проблема дефицита йода в питании во многих странах уже решена благодаря действию законодательных и нормативных актов по обязательному йодированию соли. Только 19 стран, в том числе Россия, продолжают проживать в условиях некомпенсированного дефицита йода.

В России спустя 20 лет с момента возобновления йодной профилактики медиана йодурии составляет 88 мкг/л при норме более 100–150 мкг/л и только 30% семей потребляют йодированную соль. Согласно данным Росстата 2021 г., более чем у 3 млн человек имеет место патология щитовидной

железы, при этом большинство из них дети.

Дефицит йода ассоциирован с повышенным риском нарушения психического развития. Как следствие, снижается интеллектуальный потенциал населения. Ситуация усугубляется из-за наличия йододефицита у беременных. Так, обследование, проведенное в отдельных субъектах РФ, показало, что беременные находятся в условиях дефицита йода, но только половина из них получают адекватную профилактику препаратами калия йодида<sup>1</sup>. Йод является неотъемлемой частью гормонов щитовидной железы – тироксина (Т<sub>4</sub>) и трийодтиронина. Тиреоидные гормоны участвуют в развитии и функционировании нервной системы и скелета, формировании всех функциональных систем плода<sup>2</sup>.

Суточная потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния. Согласно рекомендациям ВОЗ 2007 г. и Российской ассоциации эндокринологов 2021 г., дети от нуля до пяти лет должны получать 90 мкг йода в сутки, дети в возрасте от 6 до 12 лет – 120 мкг, лица старше 12 лет – 150 мкг, женщины

в период беременности и грудного вскармливания – 250 мкг.

Недостаток йода приводит к развитию различных патологий – начиная с репродуктивных нарушений и заканчивая специфическими заболеваниями щитовидной железы, включая функциональную автономию и йодоиндуцированный тиреотоксикоз.

Самыми тяжелыми проявлениями дефицита йода во внутриутробном периоде могут стать аборт, мертворождение, врожденные аномалии, повышение перинатальной и детской смертности, неврологический и микседематозный кретинизм, психомоторные нарушения, у новорожденных – неонатальный гипотиреоз, замедление умственного развития, у детей и подростков – нарушение умственного и физического развития, формирование зоба, у взрослых – зоб и его осложнения, тиреотоксикоз, гипо- и гипертиреоз, когнитивные нарушения<sup>3</sup>.

Беременность становится своеобразным физиологическим стресс-тестом функционального состояния щитовидной железы у будущих матерей. Именно в этот период потребность в тироксине и йоде возрастает

<sup>1</sup> Трошина Е.А., Платонова Н.М. Дефицит йода и ассоциированные с ним заболевания / под ред. Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024.

<sup>2</sup> World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3<sup>rd</sup> ed. Geneva: World Health Organization, 2007.

<sup>3</sup> Hatzel B.S. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. Lancet. 1983; 2 (8359): 1126–1129.



Научно-практическая конференция «Академия инновационной и персонализированной медицины в акушерстве и гинекологии»

на 50%<sup>4</sup>. У женщин, проживающих в условиях йодного дефицита, объем щитовидной железы увеличивается на 20–40%, у проживающих в обеспеченных йодом регионах – на 10%.

В каждом триместре беременности происходят физиологически обусловленные изменения гормонального статуса. Так, в первом триместре одним из стимулирующих функцию щитовидной железы физиологических факторов считается гиперпродукция хорионического гонадотропина, который образуется в плаценте. Во втором триместре происходит подъем уровня свободного Т<sub>4</sub> (св. Т<sub>4</sub>), что по механизму обратной связи подавляет выработку тиреотропного гормона (ТТГ). К третьему триместру уровень св. Т<sub>4</sub> постепенно снижается<sup>4</sup>.

Зачастую приходится проводить дифференциальную диагностику с транзиторным гестационным тиреотоксикозом. Оценивается динамика уровня тиреоидных гормонов, носительство антител, в ряде случаев проводится ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы.

Дополнительным фактором стимуляции щитовидной железы является увеличение уровня эстрогенов в результате повышения хорионического гонадотропина. Повышение концентрации эстрогенов активизирует выработку тироксинсвязывающего глобулина, который также приводит к транзиторному снижению уровня Т<sub>4</sub> и повышению уровня ТТГ, что в итоге способствует стимуляции щитовидной железы.

Во второй половине беременности на функционирование щитовидной железы влияет изменение метаболизма тиреоидных гормонов на фоне формирования фетоплацентарного

комплекса, в рамках которого дейодиназы участвуют в дейодировании Т<sub>4</sub>. В результате дейодирования высвобождается йод, который поступает к плоду для синтеза ТТГ<sup>5</sup>.

Повышение почечного клиренса йода во время беременности относится к стимулирующим щитовидную железу факторам наряду с «отвлечением» йода на фетоплацентарный комплекс, плацентарным дейодированием Т<sub>4</sub>, гиперпродукцией хорионического гонадотропина.

Все физиологические факторы гиперстимуляции щитовидной железы во время беременности направлены на увеличение синтеза тиреоидных гормонов. Гиперстимуляция на 30–50% увеличивает синтез тиреоидных гормонов, необходимых для развития плода, особенно в первые 12–14 недель, когда щитовидная железа плода не функционирует, благодаря этому создается резерв тиреоидных гормонов<sup>6</sup>.

Щитовидная железа плода начинает функционировать во втором и третьем триместрах беременности, в то время как закладка основных структур головного мозга происходит в первом триместре (до 12–15-й недели гестации) на фоне усиленной работы щитовидной железы матери для обеспечения плода гормонами. На 15–40-й неделе гестации формирование центральной нервной системы продолжается за счет выработки тиреоидных гормонов щитовидной железой как матери, так и плода.

При наступлении беременности у длительно проживающих в условиях дефицита йода быстро истощаются запасы организма. На фоне хронической стимуляции щитовидной железы у плода может сформироваться

зоб и спектр неврологических нарушений (нарушение координации движений, изменение в интегративных областях коры, повышение риска расстройств аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности)<sup>7</sup>.

На сегодняшний день накоплена большая доказательная база негативного влияния дефицита йода у беременной матери на когнитивное и нейropsychическое развитие ребенка.

Так, в проспективном исследовании, проведенном S. Bath и соавт. в 2013 г. и охватившем 1040 семей в Великобритании, оценивалось влияние дефицита йода у беременной матери на когнитивные функции ребенка<sup>8</sup>. При анализе концентрации йода в моче у женщин на 13-й неделе беременности установлено, что у детей, рожденных от женщин с концентрацией йода в моче менее 150 мкг/л, средние показатели умственного развития (IQ) были на три пункта ниже, чем у детей, рожденных от матерей с йодурией более 150 мкг/л. Авторы исследования сделали вывод, что даже легкий дефицит йода во время беременности представляет опасность для полноценного развития ребенка.

В исследовании K.L. Hynes и соавт. (2013 г.) с продольным наблюдением за двумя когортами детей в возрасте девяти лет, в первую из которых вошли дети, чьи матери в период беременности имели медиану йодурии менее 150 мкг/л, во вторую – дети, чьи матери в период беременности имели йодурию более 150 мкг/л, отмечено, что у первых достоверно снизилась способность к обучению, в частности к освоению родного языка<sup>9</sup>. Согласно выводам исследователей, дефицит йода во время беременности приводит

<sup>4</sup> Касаткина Э.П., Шилов Д.Е., Петрова Л.М. и др. Роль йодного обеспечения в неонатальной тиреоидной системе. Проблемы эндокринологии. 2001; 47 (3): 10–15.

<sup>5</sup> Krassas G., Poppe K., Glinoe D., et al. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.* 2010; 31 (5): 702–755.

<sup>6</sup> Фадеев В.В., Лесникова С.В., Мельниченко Г.А. Функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин в условиях легкого йодного дефицита. Проблемы эндокринологии. 2003; 49 (6): 23–28.

<sup>7</sup> Berbel P., Navarro D., Román G.C., et al. An evo-devo approach to thyroid hormones in cerebral and cerebellar cortical development: etiological implications for autism. *Front. Endocrinol.* (Lausanne). 2014; 5: 146.

<sup>8</sup> Bath S.C., Steer C.D., Golding J., et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet.* 2013; 382 (9889): 331–337.

<sup>9</sup> Hynes K.L., Otahal P., Hay I., et al. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (5): 1954–1962.



к необратимым нейрокогнитивным нарушениям, которые не купируются даже при наличии адекватного обеспечения йодом в последующие возрастные периоды.

В исследовании Е.А. Трошиной и соавт. (2010 г.) с использованием теста на интеллект Кеттелла оценивали IQ у 1595 детей в возрасте от восьми до десяти лет, проживавших в регионах РФ с различным уровнем обеспеченности йодом<sup>10</sup>. В результате была продемонстрирована достоверная прямая корреляция между уровнем йодурии и интеллектуальным развитием детей.

Как уже отмечалось ранее, у длительно проживающих в условиях тяжелого дефицита йода женщин во время беременности его незначительные запасы в организме быстро сокращаются, что крайне негативно сказывается на их здоровье. Хроническая гиперстимуляция щитовидной железы чревата развитием зоба, а также относительной гипотироксинемии, что обуславливает негативные последствия для плода.

Заболевания щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, представлены диффузным нетоксическим зобом, узловым/многоузловым нетоксическим зобом, тиреотоксикозом вследствие функциональной автономии/токсической аденомы щитовидной железы.

В условиях йодного дефицита на фоне гиперстимуляции щитовидной железы развивается гиперплазия тиреоцитов, которая приводит к образованию новых фолликулов и микрогетерогенности тиреоцитов, а также к накоплению соматических активирующих мутаций, аутогенной продукции факторов роста. Все это способствует формированию многоузлового зоба. Крайним проявлением многоузлового токсического зоба считается функциональная автономия, когда тиреоидные гормоны продуцируются

фолликулярными клетками щитовидной железы независимо от регулирующего влияния ТТГ<sup>11</sup>.

Диагностика диффузного эндемического зоба практически не претерпела изменений (пальпация, УЗИ, определение уровней ТТГ и св. Т<sub>4</sub>). Для оценки функциональной активности щитовидной железы проводится дифференциальная диагностика с исследованием наличия антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину. Мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография рекомендуются при гигантском зобе и/или загрудинном зобе для исключения синдрома компрессии<sup>12</sup>.

Лечение диффузного эутиреоидного зоба у новорожденных, детей, подростков и взрослых до 40 лет предполагает две схемы: монотерапию калия йодидом в дозе 200 мкг/сут и комбинацию йода с тироксином в дозах 50/75 мкг и 200 мкг соответственно. Первой линией лечения считается монотерапия калия йодидом. Комбинация йода и тироксина применяется довольно редко и только при лечении больших объемов щитовидной железы. Длительность терапии составляет 6–12 месяцев. При достижении цели лечения рекомендуется использовать в питании йодированную соль.

В случае выявления диффузного зоба во время беременности показана терапия калия йодидом в дозе 250 мкг/сут.

Если женщина до беременности уже получала комбинированную терапию левотироксином натрия и калия йодидом, то во время беременности ее следует продолжить.

В настоящее время произошли некоторые изменения в диагностике узлового зоба. Значительно сузились показания для проведения пункционной биопсии (тонкоигольной пункционной биопсии (ТАБ)), унифицированы

заключения ТАБ и УЗИ, внедрены молекулярно-генетические методы обследования.

Стандартизированная система описания протокола УЗИ щитовидной железы (European Thyroid Imaging Reporting and Data System, EU-TIRADS) используется для определения дальнейшей тактики ведения пациентов с выявленными узловыми элементами и жидкостным их содержанием (TIRADS 3–5) показана ТАБ<sup>13</sup>.

Пациентам с доброкачественными изменениями, согласно цитологической классификации Бетesda, рекомендуется наблюдение. Доброкачественные изменения, за редким исключением, не требуют хирургического вмешательства.

Решение проблемы дефицита йода и связанных с ним йододефицитных заболеваний заключается в осуществлении профилактических мер. В первую очередь к таковым относится массовая йодная профилактика с помощью продуктов питания. Актуальным на сегодняшний день является групповая и индивидуальная профилактика с помощью йодо-содержащих препаратов в наиболее уязвимых слоях населения, к которым относятся подростки, беременные и кормящие матери.

В большинстве регионов женщинам, планирующим беременность, рекомендуется дополнительный прием калия йодида в дозе 150 мкг/сут, который оптимально начинать за три месяца до беременности. Йодную профилактику препаратами калия йодида необходимо назначать на этапе прегравидарной подготовки и продолжать в период беременности и лактации. «Доказано, что ликвидация дефицита йода способствует ликвидации всех зобных тиреопатий и соответственно повышению интеллектуального потенциала нации», – подчеркнула Н.М. Платонова в заключение. ☺

<sup>10</sup> Трошина Е.А., Соловьева С.И., Платонова Н.М. и др. Интеллектуальное развитие школьников с диффузным клиническим эутиреоидным зобом в регионах с различным йодным обеспечением. Педиатрическая фармакология. 2010; 6 (2): 43–48.

<sup>11</sup> Kouame P, Koffi M, Ake O, et al. Management strategies for endemic goiter in developing countries. Med. Trop. (Mars). 1999; 59 (4): 401–410.

<sup>12</sup> Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода. Клинические рекомендации. РАЭ, 2021.

<sup>13</sup> Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F., et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur. Thyroid. J. 2017; 6 (5): 225–237.

# 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

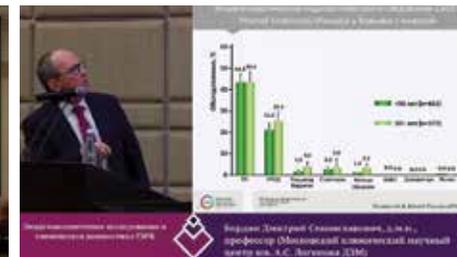


Изображения в 2 окнах  
(презентация, спикер)



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](http://www.medforum-agency.ru)  
[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)





# Субклинический гипотиреоз: пациентоориентированный подход

*Любые дисфункции щитовидной железы могут вызвать нарушения в работе репродуктивной системы женщины, а также в развитии плода.*

*Актуальным принципам диагностики и лечения субклинического гипотиреоза у беременных с позиции пациентоориентированного подхода было посвящено выступление заведующей кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Нины Александровны ПЕТУНИНОЙ. Выступление эксперта состоялось в рамках научно-практической конференции «Академия инновационной и персонализированной медицины в акушерстве и гинекологии» (Москва, 25 октября 2024 г.).*

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) у женщин встречаются в десять раз чаще, чем у мужчин. К самым распространенным функциональным нарушениям ЩЖ относится гипотиреоз, оказывающий негативное влияние на репродуктивную систему и в ряде случаев способствующий развитию гиперпролактинемического гипогонадизма.

Субклинический и особенно манифестный гипотиреоз может стать причиной бесплодия у женщин. Так, в исследовании по оценке функции ЩЖ у 7,0% пациенток с бесплодием были выявлены гипотиреоз и повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ). В другом исследовании повышенный уровень ТТГ был определен у 6,3% женщин с овulatoryной дисфункцией, у 4,8% женщин с бесплодием неясного генеза и у 2,6% женщин с трубным бесплодием. Поэтому в качестве обязательного теста при женском бесплодии и любых нарушениях менструального цикла рекомендуется определение уровня ТТГ.

Дисфункция ЩЖ в период беременности отнюдь не редкое явление. Установлено, что у 0,2–0,6% беременных имеет место манифестный гипотиреоз, у 3,5–18,0%

беременных – субклинический гипотиреоз, у 1–3% беременных – гестационный гипертиреоз. При этом у каждой третьей беременной с субклиническим гипотиреозом обнаруживают аутоиммунный тиреоидит<sup>1</sup>.

Во время беременности отмечается гиперстимуляция хорионического гонадотропина. Хорионический гонадотропин аналогичен по структуре  $\alpha$ -субъединице ТТГ. Как следствие, он оказывает ТТГ-подобные эффекты и стимулирует выработку гормонов ЩЖ, что сопровождается повышением их уровня и по принципу обратной связи снижением уровня ТТГ. Гиперстимуляция ЩЖ хорионическим гонадотропином в свою очередь вызывает изменение в работе гипофизарно-тиреоидной системы.

Кроме того, из-за повышенной продукции эстрогенов во время беременности возрастает продукция тироксинсвязывающего глобулина печенью. Тироксинсвязывающий глобулин обеспечивает дополнительное связывание свободных фракций ТТГ. Транзиторное снижение их уровня вызывает стимуляцию выработки ТТГ для поддержания нормальной функции ЩЖ.

Еще одним физиологическим фактором считается повышение экскреции йода с мочой, усиление трансплацентарного переноса йода и дейодирование тироксина ( $T_4$ ) в плаценте. Поэтому в данный период для физиологической адаптации ЩЖ необходимо достаточное потребление йода. Его дефицит может стать причиной патологических изменений с развитием относительной гипотиреоксинемии, зоба у матери и плода. В клинических рекомендациях Минздрава России и Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) 2020–2021 гг. указано, что женщинам репродуктивного возраста при планировании беременности и в период беременности показано потребление йодированной пищевой соли в сочетании с приемом точно дозированных препаратов йодида калия.

Йод, за исключением радиоактивного, необходим для биосинтеза тиреоидных гормонов плода. Он в отличие от ТТГ легко проникает через плацентарный барьер. Однако для ТТГ плацента непроницаема и слабо проницаема для  $T_4$  и левотироксина.

Методы ведения больных гипотиреозом подробно прописаны в рекомендациях Европейской

<sup>1</sup> Korevaar T., Medici M., Visser T., Peeters R. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. Nat. Rev. Endocrinol. 2017; 13 (10): 610–622.



## Научно-практическая конференция «Академия инновационной и персонализированной медицины в акушерстве и гинекологии»

тиреологической ассоциации (European Thyroid Association, ETA), Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов, Американской тиреологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA), РАЭ. При этом данные рекомендации регулярно пересматриваются. Согласно рекомендациям ETA, врачи других специальностей, владеющие принципами диагностики и лечения гипотиреоза, могут участвовать в наблюдении таких пациентов. Однако женщины, планирующие беременность, и беременные должны наблюдать только у эндокринолога.

Компенсированный гипотиреоз не является противопоказанием для планирования беременности. Однако сразу после наступления беременности пациенткам с компенсированным гипотиреозом показано увеличение дозы левотироксина на 50 мкг. Целью лечения является поддержание уровня ТТГ менее 2,5 мЕд/л и высоконормального уровня свободного  $T_4$  (св.  $T_4$ ). Если в период беременности гипотиреоз диагностируется впервые, назначается полная заместительная доза препарата – 2,2–2,4 мкг/кг массы тела.

В разные trimestры беременности экспертами ATA (2011 г.) и ETA (2014 г.) установлены различные верхние границы ТТГ: в первом триместре – до 2,5 мЕд/л, во втором триместре – до 3,0 мЕд/л, в третьем триместре – до 3,0–3,5 мЕд/л<sup>2</sup>. Назначение заместительной терапии левотироксином показано при наличии повышенного титра антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и уровне ТТГ 2,5–4,0 мЕд/л либо уровне ТТГ более 4 мЕд/л.

В 2017 г. вышли в свет обновленные рекомендации ATA, в которых

уточнялось, что референсный диапазон для ТТГ в разные trimestры беременности по возможности должен разрабатываться для отдельных популяций. В отсутствие собственных или адаптированных референсных диапазонов для беременных в качестве верхнего показателя можно использовать 4 мЕд/л. Кроме того, эксперты ATA также предложили относиться к манифестному гипотиреозу при беременности повышение уровня ТТГ более 10 мЕд/л даже при нормальном уровне св.  $T_4$ <sup>3</sup>.

Согласно рекомендациям РАЭ 2021 г., Американского колледжа акушеров-гинекологов 2021 г. и ATA 2017 г., диагностика гипотиреоза предусматривает определение уровня ТТГ в первом триместре. При уровне ТТГ более 2,5 мЕд/л определяется наличие АТ-ТПО, а при уровне ТТГ более 4 мЕд/л – значение св.  $T_4$  для уточнения степени тяжести гипотиреоза.

Заместительная терапия левотироксином показана беременным с уровнем ТТГ более 4 мЕд/л. При уровне ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л и наличии АТ-ТПО терапия левотироксином назначается в отдельно оговоренных случаях. При уровне ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л в отсутствие АТ-ТПО заместительная терапия не проводится, но каждые четыре недели в первом триместре и однократно во втором и третьем триместрах определяется уровень ТТГ. Женщинам с уровнем ТТГ менее 2,5 мЕд/л показано обычное ведение беременности.

Терапию субклинического гипотиреоза необходимо назначать после первого определения повышения значения ТТГ из расчета 2,2 мкг/кг массы тела.

Эксперты ATA рекомендуют назначать терапию левотироксином

натрия всем беременным с манифестным и субклиническим гипотиреозом при уровне ТТГ 10 мЕд/л и выше, при уровне ТТГ от 4 до 10 мЕд/л и наличии АТ-ТПО и даже в отсутствие АТ-ТПО для некоторых категорий пациенток. Такая возможность рассматривается и при уровне ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л и наличии АТ-ТПО. Однако в настоящее время нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать или не рекомендовать заместительную терапию беременным с уровнем ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л в отсутствие АТ-ТПО.

Оптимальной целью лечения является достижение уровня ТТГ в нижней половине триместр-специфического референсного диапазона или менее 2,5 мЕд/л. При этом уровень ТТГ определяют каждые четыре недели на сроке до 16–20 недель и как минимум один раз примерно на 30-й неделе гестации.

Нелеченый манифестный и субклинический гипотиреоз ассоциирован с осложнениями беременности. В частности, в некоторых исследованиях установлена связь субклинического гипотиреоза у матери с повышенным риском преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии, отслойки плаценты, преждевременных родов и развития респираторного дистресс-синдрома. При этом риск развития осложнений выше при субклиническом гипотиреозе и положительных результатах теста на АТ-ТПО. Так, метаанализ результатов 22 исследований с участием 4808 беременных с субклиническим гипотиреозом и 94 306 женщин в эутиреозе продемонстрировал, что субклинический гипотиреоз ассоциируется с риском развития артериальной гипертензии независимо от периода гестации<sup>4</sup>.

<sup>2</sup> Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011; 21 (10): 1081–1125.

<sup>3</sup> Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017; 27 (3): 315–389.

<sup>4</sup> Han Y., Wang J., Wang X., et al. Relationship between subclinical hypothyroidism in pregnancy and hypertensive disorder of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 823710.



Результаты метаанализа шести исследований с участием 7955 беременных с уровнем ТТГ от 4 до 10 мЕд/л позволили сделать вывод, что заместительная терапия левотироксином субклинического гипотиреоза ассоциируется с низким риском прерывания беременности, преждевременных родов и развития артериальной гипертензии<sup>5</sup>.

Метаанализ результатов 21 исследования, из них 9 рандомизированных контролируемых исследований и 12 когортных исследований, с участием 11 273 беременных с субклиническим гипотиреозом по оценке влияния терапии левотироксином на исходы беременности продемонстрировал преимущество его применения у пациенток с АТ-ТПО по сравнению с пациентками без АТ-ТПО<sup>6</sup>.

Носительство АТ-ТПО обнаруживается в 5–14% случаев, носительство антител к тиреоглобулину – в 3–18%. Согласно опубликованным в 2019–2020 гг. результатам когортного исследования и метаанализа пяти проспективных исследований, носительство АТ-ТПО во время беременности ассоциировано с риском привычного невынашивания и развития послеродовой депрессии.

Каково влияние на исходы беременности терапии левотироксином у женщин без нарушения функции ЩЖ, но с положительными АТ-ТПО?

При проведении метаанализа результатов девяти исследований, включая четыре рандомизированных контролируемых исследования и пять когортных исследований, установлено, что прием левотироксина пациентками с положительными АТ-ТПО без дисфункции ЩЖ не ассоциируется

со снижением риска преждевременных родов и других исходов беременности<sup>7</sup>.

Результаты опубликованных на сегодняшний день исследований по указанной выше проблеме достаточно противоречивы. Кроме того, эти исследования проводились на неоднородных популяциях женщин с использованием различных норм ТТГ. Поэтому следует признать, что данных в пользу целесообразности терапии левотироксином натрия в отдельных группах беременных с бессимптомным носительством АТ-ТПО недостаточно.

В рекомендациях ЕТА указано, что лечение левотироксином показано женщинам детородного возраста с нормальным уровнем ТТГ, если они планируют беременность или беременны, включая использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), и если у них определяются АТ-ТПО и в анамнезе уже были выкидыши или ранее диагностировался гипотиреоз.

На сегодняшний день не вызывает сомнений связь между бессимптомным носительством АТ-ТПО и риском развития послеродовой тиреодной дисфункции. Если послеродовой тиреодит развивается у 5–10% беременных, то при наличии АТ-ТПО – у 30%.

Послеродовой тиреодит зачастую начинается с деструктивного тиреотоксикоза с возможным переходом в эутиреоз. Однако у части пациенток он может перейти в гипотиреоз. Поэтому в послеродовом периоде у женщин с начальными проявлениями тиреодита в течение года необходимо измерять уровень ТТГ каждые два месяца. Лечение левотироксином показано женщинам с симптомами гипотиреоза, кормящим матерям,

женщинам, вновь планирующим беременность, а также женщинам, у которых длительность гипотиреоза в послеродовом периоде превышает шесть месяцев.

Следует напомнить, что у женщин с послеродовым тиреодитом на протяжении последующего периода жизни сохраняется более высокий риск развития манифестного гипотиреоза, поэтому они нуждаются в регулярном контроле уровня ТТГ.

Изолированная гипотироксинемия крайне редка – порядка 2% случаев. Она определяется как снижение уровня св. Т<sub>4</sub> при нормальном уровне ТТГ. Опубликованные ранее работы свидетельствуют о связи изолированной гипотироксинемии с риском преждевременных родов, макросомии плода или развития гестационного сахарного диабета. Однако современные исследования опровергают наличие корреляции между изолированной гипотироксинемией и повышенным риском неблагоприятных исходов беременности, отмечая лишь ее ассоциацию с большей для гестационного возраста массой тела. В рекомендациях АТА указано, что на сегодняшний день убедительных данных о необходимости рутинного выявления и лечения изолированной гипотироксинемии не получено.

В 2021 г. вышли в свет клинические рекомендации ЕТА, посвященные тиреодным дисфункциям в период использования ВРТ. Данные рекомендации были подготовлены на основании результатов исследований с высоким уровнем доказательности.

Метаанализ 23 исследований был посвящен оценке влияния уровней ТТГ на исходы ВРТ у женщин без патологии ЩЖ<sup>8</sup>.

<sup>5</sup> Ding Z., Liu Y., Maraka S., et al. Pregnancy and neonatal outcomes with levothyroxine treatment in women with subclinical hypothyroidism based on new diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021; 12: 797423.

<sup>6</sup> Jiao X.-F., Zhang M., Chen J., et al. The impact of levothyroxine therapy on the pregnancy, neonatal and childhood outcomes of subclinical hypothyroidism during pregnancy: an updated systematic review, metaanalysis and trial sequential analysis. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 964084.

<sup>7</sup> Di Girolamo R., Liberati M., Silvi C., D'Antonio F. Levothyroxine supplementation in euthyroid pregnant women with positive autoantibodies: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 759064.

<sup>8</sup> Zhang Y. et al. *Reprod. Sci.* 2022; 29 (9): 2443–2451.



Научно-практическая конференция «Академия инновационной и персонализированной медицины в акушерстве и гинекологии»

Всего в исследованиях приняли участие 18 411 беременных с низконормальным уровнем ТТГ (< 2,5 мЕд/л) и 6732 беременные с высококонормальным уровнем ТТГ (> 2,5 мЕд/л). Было показано, что высококонормальный уровень ТТГ не влияет на риск наступления беременности, прерывания беременности и частоту живорождения, незначительно влияет на вес плода и гестационный возраст.

В другом метаанализе, включившем данные 17 исследований с участием 13 247 женщин без патологии ЩЖ, без АТ-ТПО и с уровнем ТТГ от 0,5 до 4,5 мЕд/л, изучалось влияние уровней ТТГ на относительный риск наступления беременности и живорождения при применении ВРТ. Был сделан вывод об отсутствии влияния уровней ТТГ (2,6–4,5 мЕд/л и 0,5–2,49 мЕд/л) на исходы ВРТ у женщин без патологии ЩЖ.

Нормы ТТГ и диагностические критерии субклинического гипотиреоза для женщин, использующих ВРТ, в целом не отличаются от таковых для женщин с естественно наступающей беременностью.

При планировании беременности с помощью ВРТ предусмотрено определение уровня ТТГ и наличия АТ-ТПО. Заместительная терапия левотироксином показана при значениях ТТГ более 4,0 мЕд/л с целью их снижения менее 2,5 мЕд/л до овариальной стимуляции. При уровне ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л и наличии АТ-ТПО терапия левотироксином проводится в следующих случаях: при привычном невынашивании, возрасте пациенток старше 35 лет, наличии овариальных причин бесплодия, высоком уровне АТ-ТПО. Пациенткам с уровнем ТТГ от 0,3 до 2,5 мЕд/л и пациенткам с уровнем ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л без носительства АТ-ТПО заместительная терапия не показана.

Дисфункция щитовидной железы в период беременности не редкое явление. Установлено, что у 0,2–0,6% беременных имеет место манифестный гипотиреоз, у 3,5–18,0% беременных – субклинический гипотиреоз, у 1–3% беременных – гестационный гипотиреоз. У каждой третьей беременной с субклиническим гипотиреозом обнаруживают аутоиммунный тиреоидит

Исследования экзогенного приема левотироксина в период грудного вскармливания свидетельствуют об отсутствии каких-либо побочных эффектов у детей. Факт экскреции левотироксина в грудное молоко подтвержден. Однако левотироксин является нормальным компонентом грудного молока.

«Потребность в левотироксине во время грудного вскармливания может быть выше потребности до беременности», – подчеркнула Н.А. Петунина.

Современные препараты левотироксина позволяют осуществлять индивидуальный подход к подбору дозы.

Пациенты зачастую не задумываются о правильном хранении лекарственных средств. Однако при неправильном хранении доза действующего вещества может измениться, что способно привести к декомпенсации заболевания. Использование двусторонних алюминиевых блистеров способно решить эту проблему.

Отсутствие в составе препарата маннитола и лактозы позволяет избежать развития побочных эффектов, сохранить дозу действующего вещества и использовать его у пациентов с непереносимостью лактозы.

Вид наполнителя, который составляет большую часть таблетки, в значительной мере влияет на стабильность препарата, содержащего микродозы активного вещества. Установлено, что препарат левотироксина, в состав которого входит лактоза, быстрее снижает

свою активность по сравнению с препаратом, изготовленным с использованием двухосновного фосфата кальция<sup>9</sup>. Так, активность препарата, содержащего лактозу, за шесть месяцев снижается на 30%, что сопровождается значительным (0,8–5,0%) накоплением влаги. При тех же условиях хранения снижение активности препарата, произведенного с использованием двухосновного фосфата кальция, составляет 15%.

Возвращаясь к проблеме йодного дефицита, профессор Н.А. Петунина констатировала, что до настоящего времени в стране не внедрена программа массовой профилактики йодной недостаточности. В 2019 г. Минздравом России был разработан проект «О популяционной профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» и принято решение о поэтапном его внедрении во всех регионах страны. Пока поэтапное внедрение не осуществлено в полном объеме, группами особого риска по формированию наиболее угрожающих в медико-социальном плане последствий йодного дефицита остаются девочки-подростки, женщины фертильного возраста, беременные и кормящие, у которых йодированная соль не решит всех проблем. В связи с этим источником йода для беременных женщин и кормящих матерей помимо йодированной соли должны стать препараты йода или витаминно-минеральные комплексы с дозой йода до 250 мкг/сут. ☼

Подготовила С. Евстафьева

<sup>9</sup> 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.



## Роль неалкогольной жировой болезни печени в структуре сахарного диабета 2 типа

*На научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями», которая состоялась 7 ноября 2024 г., прозвучали доклады ведущих специалистов в области эндокринологии и диабетологии, посвященные новым методам диагностики и терапии сахарного диабета 2 типа, а также сопутствующих ему заболеваний. В своем докладе д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Российского университета медицины, руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, заслуженный врач России Ашот Мусаелович МКРТУМЯН подробно рассмотрел роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сахарного диабета 2 типа, а также актуальные методы ее лечения.*



Согласно статистическим данным, в России метаболический синдром имеет место у 35% населения, абдоминальное ожирение – у 55%, пограничный уровень холестерина – у 32%, предиабет – у 19%, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – у 37%<sup>1, 2</sup>. Результаты российского эпидемиологического исследования DIREG также позволяют сделать вывод о высокой распространенности НАЖБП, а также о четкой тенденции к росту данного показателя. Так, практически у трети из 30,8 тыс. человек, первично или повторно обратившихся в амбулаторные лечебно-профилактические учреждения по различным причинам, была выявлена НАЖБП

по результатам таких биохимических показателей крови, как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), липиды (общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП))<sup>3</sup>.

В 2023 г. эксперты Американской диабетологической ассоциации постановили, что пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа или предиабетом, особенно с ожирением или кардиометаболическими факторами риска, подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями, должны быть обследованы на наличие НАЖБП, в том числе фиброза, даже при нормальных показателях печеночных ферментов<sup>4</sup>.

В рекомендациях Американской диабетологической ассоциации 2024 г. подчеркнута необходимость комплексного обследования и оценки сопутствующих заболеваний у лиц с СД 2 типа и предиабетом. Всем пациентам с НАЖБП и СД 2 типа, особенно при метаболическом синдроме, показан скрининг на наличие фиброза печени<sup>5</sup>.

Для постановки диагноза НАЖБП и старта терапии достаточно верификации стеатоза и наличия одного из кардиометаболических критериев, причем не только у пациентов с избыточной массой тела, но и у худых пациентов, а также у пациентов с нарушениями метаболизма глюкозы и липидов<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 104–112.

<sup>2</sup> Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2015.

<sup>3</sup> Неалкогольный жировой гепатоз и маркеры сердечно-сосудистой патологии (эпидемиологическое исследование DIREG\_L\_01903. Субанализ по югу России) // [http://www.internist.ru/articles/gepatologiya/gepatologiya\\_211.html](http://www.internist.ru/articles/gepatologiya/gepatologiya_211.html).

<sup>4</sup> ElSayed N.A., Grazia A., Aroda V.R., et al. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes – 2023. Diabetes Care. 2023; 46 (Suppl. 1): S41–S48.

<sup>5</sup> Section 4: Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities. Clin. Diabetes. 2024; 42 (2): 189–192.

<sup>6</sup> Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023; 78 (6): 1966–1986.



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

Согласно новым клиническим рекомендациям Минздрава России, для постановки диагноза НАЖБП также достаточно наличия стеатоза и хотя бы одного из факторов кардиометаболического риска, к каковым относятся индекс массы тела (ИМТ) 25 кг/м<sup>2</sup> и более, окружность талии 94 см и более у мужчин и 80 см и более у женщин, уровень сывороточной глюкозы натощак 5,6 ммоль/л и более, уровень постпрандиальной глюкозы 7,8 ммоль/л и более, гликированного гемоглобина (HbA1c) 5,7% (39 ммоль/л) и более, наличие СД 2 типа, артериальное давление более 130/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии, уровень триглицеридов в плазме 1,7 ммоль/л и более, проведение гиполипидемической терапии, уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме 1,0 ммоль/л и менее у мужчин и 1,3 ммоль/л и менее у женщин<sup>7</sup>.

Накопление жирных кислот в гепатоцитах приводит к нарушению глюконеогенеза и эндокринной функции гепатоцитов. Эти процессы способствуют формированию и прогрессированию инсулинорезистентности. При стеатозе печени риск развития СД 2 типа в течение пяти лет увеличивается в два раза<sup>8</sup>. Таким образом, получается, что НАЖБП вовлечена в патогенез СД 2 типа. Сочетание НАЖБП с СД 2 типа повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы даже в отсутствие цирроза печени<sup>9</sup>.

В свою очередь инсулинорезистентность лежит в основе

ключевых метаболических нарушений, связанных с ожирением. С нею ассоциировано повышение уровня циркулирующего инсулина, печеночного глюконеогенеза, периферического липолиза, синтеза триглицеридов, поглощения печенью жирных кислот, высвобождения провоспалительных цитокинов из периферических жировых тканей, а также уменьшение поглощения глюкозы мышцами<sup>10</sup>.

Современные алгоритмы ведения пациентов с НАЖБП включают как нефармакологические, так и фармакологические методы лечения. Безусловно, важное значение имеют диетотерапия с постепенным снижением массы тела и увеличение физической активности. В рамках фармакологического лечения НАЖБП обязательным компонентом считается урсодезоксихолевая кислота (УДХК).

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2024 г., пациенты с НАЖБП должны принимать препараты УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут. Назначение УДХК (препарата Урсосан®) в дозе 10–15 мг/кг/сут показано лицам с НАЖБП в период снижения массы тела на фоне диетотерапии или после бариатрических операций для профилактики образования конкрементов в желчном пузыре до стабилизации массы тела. Пациентам с НАЖБП и дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями терапия УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут рекомендована в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) для усиления гиполипидемического эффекта

последних при недостаточной эффективности стандартной тактики или непереносимости их высоких доз<sup>7</sup>.

В многочисленных исследованиях доказано, что использование УДХК как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами у пациентов с НАЖБП уменьшает выраженность стеатоза, способствует снижению инсулинорезистентности и нормализации липидного спектра. Так, на фоне применения УДХК наблюдалось выраженное снижение уровней HbA1c, инсулина и глюкозы в плазме натощак<sup>11</sup>.

Интерес представляют результаты рандомизированного клинического исследования, в котором оценивалось влияние УДХК на секрецию глюкагоноподобного пептида 1 и степень толерантности к глюкозе у пациентов с СД 2 типа и хроническими заболеваниями печени. Участники исследования были рандомизированы для получения УДХК в дозе 900 мг в течение 12 недель с последующей дополнительной терапией ингибитором дипептидилпептидазы 4 ситаглиптином в дозе 50 мг в течение 12 недель или ситаглиптина в дозе 50 мг в течение 12 недель с дальнейшим добавлением УДХК в дозе 900 мг в течение 12 недель. В группе ситаглиптина уровень HbA1c снизился после добавления УДХК. Лечение УДХК способствовало не только значительному снижению уровня HbA1c, но и повышению секреции глюкагоноподобного пептида 1. В данном исследовании было убедительно доказано, что УДХК увеличивает

<sup>7</sup> Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2024.

<sup>8</sup> Targher G., Marchesini G., Byrne C.D. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab.* 2016; 42 (3): 142–156.

<sup>9</sup> Lonardo A., Lugari S., Ballestri S., et al. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: molecular targets to the rescue? *Acta Diabetol.* 2019; 56 (4): 385–396.

<sup>10</sup> Finck B.N. Targeting metabolism, insulin resistance, and diabetes to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes.* 2018; 67 (12): 2485–2493.

<sup>11</sup> Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2018; 135: 144–149.



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

При метаболическом синдроме и повышенной массе тела оптимально использовать Урсосан® форте в дозе 500 мг. Его применение является целесообразным с учетом соотношения эффективности, стоимости и комплаенса пациентов с НАЖБП, нуждающихся в более высоких дозах препарата. В таких случаях, согласно рекомендациям Минздрава России по ведению взрослых пациентов с НАЖБП, УДХК рекомендуется в дозе 13–15 мг/кг массы тела курсом от шести месяцев

эффект ингибиторов дипептидилпептидазы 4, поэтому их комбинация является перспективной при лечении СД 2 типа<sup>12</sup>. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с СД 2 типа и НАЖБП, страдавших ожирением, в течение шести месяцев сравнивали влияние ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 эмпаглифлозина и УДХК на показатели липидного и гликемического профиля и стеатоз печени. Эмпаглифлозин и УДХК снижали уровни триглицеридов, ЛПНП, общего холестерина и способствовали регрессу стеатоза. Однако только при использовании УДХК отмечалось активное повышение уровня ЛПВП. Кроме того, на фоне терапии УДХК наблюдалось более выраженное по сравнению с эмпаглифлозином снижение степени фиброза и инсулинорезистентности. В отношении таких показателей, как АЛТ, АСТ, ГГТП и ИМТ, эмпаглифлозин и УДХК продемонстрировали сопоставимые эффекты. Был сделан вывод,

что эмпаглифлозин и УДХК могут быть препаратами выбора для безопасного и эффективного лечения пациентов с СД 2 типа и НАЖБП<sup>13</sup>.

В ряде исследований установлено влияние УДХК на течение ретинопатии у пациентов с СД 2 типа. Так, УДХК улучшала течение диабетической ретинопатии, снижая воспаление сетчатки и восстанавливая гематоретинальный барьер<sup>14</sup>.

Накоплены также данные о способности УДХК уменьшать апоптоз, повышать концентрацию антиоксидантных ферментов и сокращать количество продуктов перекисного окисления липидов в почках. В частности, УДХК улучшала течение диабетической нефропатии, ослабляя вызванный гипергликемией окислительный стресс<sup>15</sup>.

В настоящее время продолжается изучение роли УДХК в нормализации показателей гликемического и липидного профилей при гестационном СД. Наиболее часто при лечении гестационного СД используется метформин,

однако существуют определенные опасения по поводу его широкого применения во время беременности. Некоторые исследователи полагают, что применение УДХК при гестационном СД может улучшить как метаболизм матери, так и неонатальные исходы. УДХК оказалась эффективной при лечении внутрипеченочного холестаза у беременных. Она способствовала улучшению контроля гликемии при СД 2 типа у матери и липидного профиля у плода при гестационном холестазах. Поскольку существует необходимость в дополнительных методах лечения гестационного СД, исследования влияния УДХК на контроль уровня глюкозы и липидов продолжаются<sup>16</sup>. В отечественной клинической практике наиболее широко применяется препарат УДХК Урсосан®, который характеризуется высоким профилем безопасности, эффективности и является лидером врачебных назначений.

Для пациентов с метаболическим синдромом и повышенной массой тела оптимально использовать усиленную форму препарата – Урсосан® форте в дозе 500 мг. Его применение у пациентов с НАЖБП является целесообразным с учетом соотношения эффективности, стоимости и комплаенса пациентов, нуждающихся в более высоких дозах препарата. Согласно рекомендациям Минздрава России по ведению взрослых пациентов с НАЖБП, УДХК назначается в дозе 13–15 мг/кг массы тела курсом от шести месяцев. 🌐

<sup>12</sup> Shima K.R., Ota T., Kato K.I., et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2018; 6 (1): e000469.

<sup>13</sup> Elhini S.H., Wahsh E.A., Elberry A.A., et al. The Impact of an SGLT2 inhibitor versus ursodeoxycholic acid on liver steatosis in diabetic patients. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15 (12): 1516.

<sup>14</sup> Ouyang H., Mei X., Zhang T., et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates diabetic retinopathy via reducing retinal inflammation and reversing the breakdown of blood-retinal barrier. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 840: 20–27.

<sup>15</sup> Cao A., Wang L., Chen X., et al. Ursodeoxycholic acid ameliorated diabetic nephropathy by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress. *Biol. Pharm. Bull.* 2016; 39 (8): 1300–1308.

<sup>16</sup> Lovell H., Mitchell A., Ovadia C., et al. A multi-centered trial investigating gestational treatment with ursodeoxycholic acid compared to metformin to reduce effects of diabetes mellitus (GUARD): a randomized controlled trial protocol. *Trials.* 2022; 23 (1): 571.

# ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАЖБП И АССОЦИИРОВАННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Подобно диете\* способствует  
избавлению печени  
от лишнего жира<sup>1-3</sup>

- ✓ Активирует аутофагию<sup>4</sup>
- ✓ Способствует уменьшению воспаления, профилактике фиброза и рака печени<sup>1,2</sup>
- ✓ Способствует нормализации липидного и углеводного обмена, снижению кардиометаболических рисков НАЖБП<sup>1-3</sup>



ЛП-№003655-(РГ-РУ)



вес пациента  
80-100 кг\*\*



2 таблетки  
Урсосан® Форте\*\*



в 2-3 приема,  
запивать водой



курс приема  
10-15 мг/кг веса

\* Эффективной признана средиземноморская диета, а также гипокалорийная диета (дефицит 500 ккал\день от физиологического)<sup>5</sup>

\*\* Пример приема. 1. Полная информация по лекарственным препаратам содержится в инструкциях по медицинскому применению № ЛП-№(003033)-(РГ-РУ) от 17.08.2023 (Урсосан®), ЛП-№(003655)-(РГ-РУ) от 10.11.2023 (Урсосан® Форте). 2. Маевская М.В., Надинская М.Ю. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2019; 29 (6): 22-9. 3. Sánchez-García A et al., Effect of ursodeoxycholic acid on glycemc markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacol Res. 2018 Sep;135:144-149. 4. Wu, Pengbo, и др. «Ursodeoxycholic Acid Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Inhibiting Apoptosis and Improving Autophagy via Activating AMPK». Biochemical and Biophysical Research Communications, т. 529, вып. 3, август 2020 г., сс. 834-38. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.128>. 5. Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. М.В. Маевская, Ю.В. Котовская, В.Т. Ивашкин, О.Н. Ткачева, Е.А. Трошина, М.В. Шестакова, В.В. Бредер, Н.И. Гейвандова, В.Л. Дощицин, Е.Н. Дудинская, Е.В. Ершова, Х.Б. Кодзоева, К.А. Комшилова, Н.В. Корочанская, А.Ю. Майоров, Е.Е. Мишина, М.Ю. Надинская, И.Г. Никитин, Н.В. Погосова, А.И. Тарзиманова, М.Ш. Шамхалова. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ. 2022; 94 (2).

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС»,  
115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1, эт. 4, пом. 4.  
Тел.: +7 (495) 664-44-11, +7 (929) 546-90-29; info@promedcs.ru

[www.ursosan.ru](http://www.ursosan.ru)

**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



## Сахарный диабет 2 типа: ключевые моменты для изменения сахароснижающей терапии

*В рамках научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями», которая состоялась 7 ноября 2024 г., о последних изменениях в алгоритмах лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа рассказала д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Анна Ральфовна ВОЛКОВА.*



**В** настоящее время основной целью лечения сахарного диабета (СД) 2 типа считается достижение целевой гликемии. Выбор данной цели обусловлен результатами ряда исследований.

Так, в начале 2000-х гг. были проведены масштабные исследования ACCORD и ADVANCE по оценке эффективности интенсивного подхода к лечению СД 2 типа. В исследовании ACCORD сравнивался интенсивный и стандартный гликемический контроль у больных СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском<sup>1</sup>. Однако данное исследование было досрочно прекращено из-за увеличения в группе интенсивной терапии смертельных исходов преимущественно от сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве основной причины сердечно-сосудистой смерти указывалось повышение частоты гипогликемий<sup>2</sup>.

Более поздние данные подтвердили, что гипогликемии на фоне интенсивной сахароснижающей терапии увеличивают вероятность смерти у пациентов с СД 2 типа<sup>3</sup>.

Гипогликемия оказывает значительное влияние на сердечно-сосудистую систему и может привести к сердечно-сосудистой дисфункции. Установлено, что при гипогликемии происходит выброс контринсулярных факторов, а секреция адреналина возрастает в 100 раз. Повышение активности симпатoadреналовой системы приводит к подъему артериального давления, увеличению частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда, нарушению реполяризации кардиомиоцитов и выраженной гипокалиемии. Вследствие этого повышается потребность миокарда в кислороде, а также его эктопическая активность. Изменения, вызванные гипогликемией, могут приводить к нарушению эндотелиальной функции и вазодилатации, ухудшению кровоснабжения органов и тканей, а также гиперкоагуляции, увеличению риска развития тромбозов, тромбоземболий и воспаления. Перечисленные патофизиологические эффекты гипогликемии связаны с высоким риском развития инсуль-

та, стенокардии, инфаркта миокарда, фатальной аритмии и внезапной смерти.

Пациенты с СД 2 типа могут не распознавать симптомы гипогликемии, поэтому на фоне интенсивного лечения особое внимание следует уделять контролю уровня глюкозы в крови.

В разных группах больных СД соотношение риска и пользы интенсивного контроля гликемии может различаться. Так, потенциальная польза от интенсивного лечения отмечена у лиц молодого и среднего возраста с впервые выявленным СД 2 типа в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний. Потенциальные риски интенсивного гликемического контроля имеют место у пациентов с длительным течением СД 2 типа, пожилого возраста, с эпизодами тяжелой гипогликемии в анамнезе и прогрессирующим атеросклерозом<sup>4</sup>.

С учетом полученных данных в 2011 г. были обновлены Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД.

<sup>1</sup> Goff D.C., Gerstein H.C., Ginsberg H.N., et al. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Am. J. Cardiol. 2007; 99 (12A): 4i–20i.

<sup>2</sup> Drake J.W. Intensive therapy of type 2 diabetes (ACCORD trial) (october 2008). Cleve. Clin. J. Med. 2009; 76 (2): 83.

<sup>3</sup> Christou M.A., Christou P.A., Kyriakopoulos C., et al. Effects of hypoglycemia on cardiovascular function in patients with diabetes. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24 (11): 9357.

<sup>4</sup> Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (24): 2560–2572.



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

В частности, в них появился раздел по индивидуализированному выбору целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Так, целевой уровень HbA1c зависит от возраста пациента, его функциональной зависимости/независимости, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и риска гипогликемий<sup>5</sup>.

В соответствии с рекомендациями по лечению СД 2 типа 2023 г. для большинства взрослых пациентов с СД 2 типа адекватным является целевой уровень HbA1c менее 7,0%. У лиц молодого и среднего возраста без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска развития тяжелой гипогликемии целевой уровень HbA1c должен составлять менее 6,5 и 7,0% соответственно, при наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска развития тяжелой гипогликемии – менее 7,0 и 7,5% соответственно. В группе функционально зависимых пациентов пожилого возраста без старческой астении и/или деменции целями терапии являются показатели HbA1c менее 8,0%, со старческой астенией и/или деменцией – менее 8,5%<sup>6</sup>.

Внедрение в клиническую практику ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), глиптинов, позволило обеспечивать безопасный гликемический контроль даже у коморбидных и пожилых пациентов с СД 2 типа. Преимуществами ингибиторов ДПП-4 перед другими классами сахароснижающих препаратов являются хорошая переносимость лечения, однократный прием (кроме вилдаглиптина), низкий

риск гипогликемий, возможность использования при сниженной функции почек.

Ингибиторы ДПП-4 могут применяться в качестве терапии первой линии при условии доступности и невысокой стоимости, а также в качестве терапии второй или третьей линии в комбинации с метформином или в составе тройной комбинации пероральных сахароснижающих препаратов, а также в сочетании с инсулином.

Препараты данного класса блокируют ДПП-4, что препятствует деградации глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). На сегодняшний день установлено, что данный инкретиновый гормон стимулирует секрецию инсулина при высоких значениях гликемии и снижает секрецию глюкагона. При СД 2 типа инкретиновый эффект снижен из-за уменьшения массы  $\beta$ -клеток и секреции ГПП-1<sup>7</sup>.

По словам профессора А.Р. Волковой, ингибиторы ДПП-4 были разработаны позднее агонистов рецепторов ГПП-1. Данные препараты связываются с рецепторами ГПП-1 в тканях и таким образом активируют глюкозозависимую секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы.

Возможности ранней комбинированной терапии ингибитором ДПП-4 ситаглиптином и метформином в коррекции гипергликемии у пациентов с СД 2 типа были оценены в ряде исследований. В частности, показано, что стартовая комбинированная терапия обеспечивала снижение уровня HbA1c на протяжении 104 недель.

При этом оптимальной терапевтической опцией в отношении достижения контроля гликемии является комбинация ситаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки и метформина в дозе 1000 мг два раза в сутки (Велметия®)<sup>8</sup>.

Метформин остается основным препаратом для инициации медикаментозной терапии у большинства пациентов с СД 2 типа. Он подавляет продукцию глюкозы печенью и снижает инсулинорезистентность. На уровне инсулинового рецептора метформин активирует тирозиновую киназу – ключевой фермент, который опосредует проведение сигнала внутрь клетки.

Ситаглиптин нормализует секрецию глюкагона, что позволяет значительно улучшить контроль гликемии. Согласно результатам рандомизированного исследования, в рамках которого пациенты с СД 2 типа получали ситаглиптин или плацебо, ситаглиптин угнетал постпрандиальную секрецию глюкагона  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы<sup>9</sup>.

При выборе сахароснижающей терапии следует учитывать ее способность влиять на вариабельность гликемии. В ряде работ была доказана роль ситаглиптина в снижении вариабельности гликемии у пациентов с СД 2 типа. Так, добавление ситаглиптина в дозе 50 мг два раза в день к текущей терапии метформином улучшило 24-часовой контроль гликемии и функцию  $\beta$ -клеток<sup>10</sup>.

Кроме того, представлены многочисленные доказательства сердечно-сосудистой безопасности

<sup>5</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 5-й выпуск. М., 2011.

<sup>6</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023.

<sup>7</sup> Nauck M.A., Meier J.J. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4 (6): 525–536.

<sup>8</sup> Williams-Herman D., Johnson J., Teng R., et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12 (5): 442–451.

<sup>9</sup> Muscelli E., Casolaro A., Gastaldelli A., et al. Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (8): 2818–2826.

<sup>10</sup> Brazg R., Xu L., Dalla Man C., et al. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2007; 9 (2): 186–193.



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

ингибиторов ДПП-4, включая ситаглиптин<sup>11,12</sup>.

В рандомизированном исследовании TECOS показано, что у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями добавление ситаглиптина к обычной терапии не увеличивало риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или других нежелательных явлений<sup>13</sup>.

В рамках многоцентровой наблюдательной программы «Диа-Да» в амбулаторных условиях проводилась оценка эффективности и безопасности применения ситаглиптина в комбинации с метформином у больных СД 2 типа из десяти городов России. Анализ данных показал, что через шесть месяцев терапии ситаглиптином в комбинации с метформином у пациентов с исходным уровнем HbA1c более 10% его снижение составило 4,1%. При этом оно было тем больше, чем выше был исходный уровень. Был сделан вывод, что комбинация ситаглиптина и метформина эффективна в уменьшении частоты гипогликемий и массы тела, а также в достижении целевых показателей HbA1c<sup>14</sup>.

На сегодняшний день опубликованы данные о значимой роли метаболической хирургии в лечении ожирения и СД 2 типа. Метаболическая хирургия рекомендуется для лечения СД 2 типа у взрослых пациентов с индексом массы тела (ИМТ) 35 кг/м<sup>2</sup> и более, не достигших контроля гликемии после нескольких попыток нехирургического лечения ожирения (изменение образа жизни, медикаментозная терапия). Возможность

применения метаболической хирургии также может рассматриваться у лиц с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и более, не достигающих снижения массы тела и контроля гликемии на фоне нехирургического лечения<sup>6</sup>.

На данный момент времени наиболее распространенными вариантами бариатрических операций являются продольная резекция желудка и гастрощунтирование. При этом выбор вида операции строго не регламентирован. Однако гастрощунтирование считается золотым стандартом лечения ожирения у пациентов с СД 2 типа. При использовании данного метода снижение массы тела обеспечивается за счет рестрикции и мальабсорбции, а также повышения уровня ГПП-1.

В работах отечественных авторов отмечено, что эффективность продольной резекции желудка и гастрощунтирования в отношении снижения массы тела была сопоставима у пациентов без диабета и у пациентов с СД 2 типа. Не вызывает сомнений эффективность бариатрических операций и в достижении ремиссии СД 2 типа<sup>15</sup>. Согласно современным отечественным клиническим рекомендациям, критериями ремиссии СД 2 типа служат<sup>6</sup>:

- отмена сахароснижающей терапии;
- удержание HbA1c на уровне 6,5% и менее в течение как минимум трех месяцев после отмены сахароснижающих препаратов;
- уровень глюкозы в плазме натощак менее 7,0 ммоль/л и расчетный уровень HbA1c менее 6,5% (при наличии факторов, искажающих уровень лабораторно измеренного HbA1c).

Достижение ремиссии СД 2 типа у пациентов с ожирением после бариатрической операции ассоциировано с такими факторами, как исходно сохраненный уровень С-пептида натощак, СД 2 типа легкой и средней степени тяжести (не слишком высокие исходные значения глюкозы натощак и HbA1c), регулярные визиты к врачу и посещение школы здоровья. Согласно зарубежным рекомендациям по лечению пациентов с СД 2 типа и ожирением, после бариатрических операций предпочтение следует отдавать методам лечения, которые не вызывают гипогликемий, нейтральны в отношении массы тела или способствуют ее снижению, таким как метформин в сниженных дозах, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4. Ингибиторы ДПП-4 считаются наиболее подходящими для пациентов, перенесших бариатрическую операцию, вследствие относительно мягкого профиля побочных эффектов<sup>16</sup>.

Следует отметить, что повторный набор массы тела ассоциирован с ухудшением течения артериальной гипертензии и СД 2 типа. Клинически значимым считается повторный набор на 15% от потерянной массы тела<sup>17</sup>. Установлено, что регулярные визиты к врачу – наиболее эффективный подход к удержанию массы тела у пациентов после бариатрических операций<sup>18</sup>.

По мнению российских ученых, к предикторам клинически значимого повторного набора массы тела после бариатрического вмешательства относятся недостаточное снижение уровня инсулина, низкая двигательная активность, редкие контакты с врачом по инициативе пациента<sup>17</sup>. ☼

<sup>11</sup> Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 2013; 369 (14): 1317–1326.

<sup>12</sup> White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2013; 369 (14): 1327–1335.

<sup>13</sup> Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (3): 232–242.

<sup>14</sup> Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы диа-Да? Сахарный диабет. 2010; 13 (3): 57–60.

<sup>15</sup> Мозгунова В.С., Семикова Г.В., Волкова А.Р., Ковалева А.А. Ремиссия сахарного диабета 2 типа у пациентов с ожирением после бариатрических операций. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023; 12 (1): 22–27.

<sup>16</sup> Mulla C.M., Baloch N.M., Hafida S. Management of diabetes in patients undergoing bariatric surgery. Curr. Diab. Rep. 2019; 19 (11): 112.

<sup>17</sup> Волкова А.Р., Фишман М.Б., Семикова Г.В. Динамика массы тела и сопутствующих состояний у пациентов с ожирением после выполнения бариатрических вмешательств. Эндокринная хирургия. 2019; 13 (4): 175–182.

<sup>18</sup> Yumuk V., Frühbeck G., Oppert J.M., et al. An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. Obes. Facts. 2014; 7 (2): 96–101.



Министерство здравоохранения РФ  
Федеральное медико-биологическое агентство  
Союз реабилитологов России



# Российский конгресс с международным участием

## ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

16–17 декабря 2024 г.

Место проведения:

г. Москва, пл. Европы, д. 2, гостиница «Славянская»

Подробная информация на сайте:  
[frmcongress.ru](http://frmcongress.ru)

Информационная поддержка:



Технический организатор:  
ООО «МЦРК»



# L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия

Точность дозирования и надёжная стабильность<sup>1,2</sup>

Компания ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» информирует Вас об обновлении:

- дизайна упаковок
- состава вспомогательных веществ



Качество поставляемых препаратов остается неизменным<sup>2</sup>  
Срок годности 3 года при температуре не выше 30 °С<sup>1</sup>

**Базовая информация о препарате L-Тироксин Берлин-Хеми от 09.06.2024.** Международное непатентованное наименование: левотироксин натрия, дозировки 50, 75, 100, 125, 150 мкг. **Показания к применению:** гипотиреоз; тиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативного вмешательства на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузную токсическую зоб; после до-операционного состояния радиоактивными средствами и/или комбинированной или комбинированной; в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной функции. **Режим дозирования и способ применения:** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от локальной, клинической ситуации пациента и данных лабораторного обследования. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов старше 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяется в суточной дозе 1,6-1,8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 75 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями - 0,8 мкг на 1 кг массы тела. У пациентов с тяжелыми длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз - 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддержания через более продолжительные интервалы времени - на 12,5 мкг каждые 2 недели, и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия применяют как правильно, и темнее всей жизни. При гипотиреозе левотироксин натрия применяют в заместительной терапии и антигиперлипидемическом препарате после достижения тиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точности дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. **Способ применения.** Суточно дозу левотироксина натрия принимают: утром, натощак, но крайнее мере, до 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (простая вода) и не разжевывая. Деление таблетки. Таблетку можно разделить на две равные части. После посылать таблетку на твёрдую ровную поверхность диском вверх и надавить на нее пальцами, но получить две одинаковые таблетки. Суточная дозировка и дозы до 3 лет суточно дозу левотироксина натрия дают в один прием за 30 минут до первого кормления. Таблетку принимают в виде 100-15 мкг до легкой кашицы, которую готовят непосредственно перед приемом пищи и дают запивать достаточным количеством жидкости (5-10 мл). **Противопоказания:** гиперчувствительность к левотироксину натрия или/или любому из вспомогательных веществ; непереносимость тиреоидных препаратов; непереносимость лактозы; применение в период беременности и кормления грудью; применение с антигиперлипидемическими средствами. Не следует изменять значение препарата при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокарда, острого панкреатита. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC@LBerlin-chemie.com

1. Общие характеристики лекарственного препарата L-Тироксин Берлин-Хеми (50, 75, 100, 125, 150 мкг). 2. Сертификат MGMP/EAEM/00251-2023. 3. Chua J. Stability of levothyroxine tablets in blister packaging versus bottles and vials under simulated in-use conditions. AAPS Open. 2022;8(1): doi:10.1186/s11220-022-00062-5.

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственных препаратах L-тироксин Берлин-Хеми (50, 75, 100, 125 или 150 мкг блистер), используя QR код:



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

Реклама

RU\_LTH\_09\_2024\_V02\_print\_Дата утверждения 03.09.2024