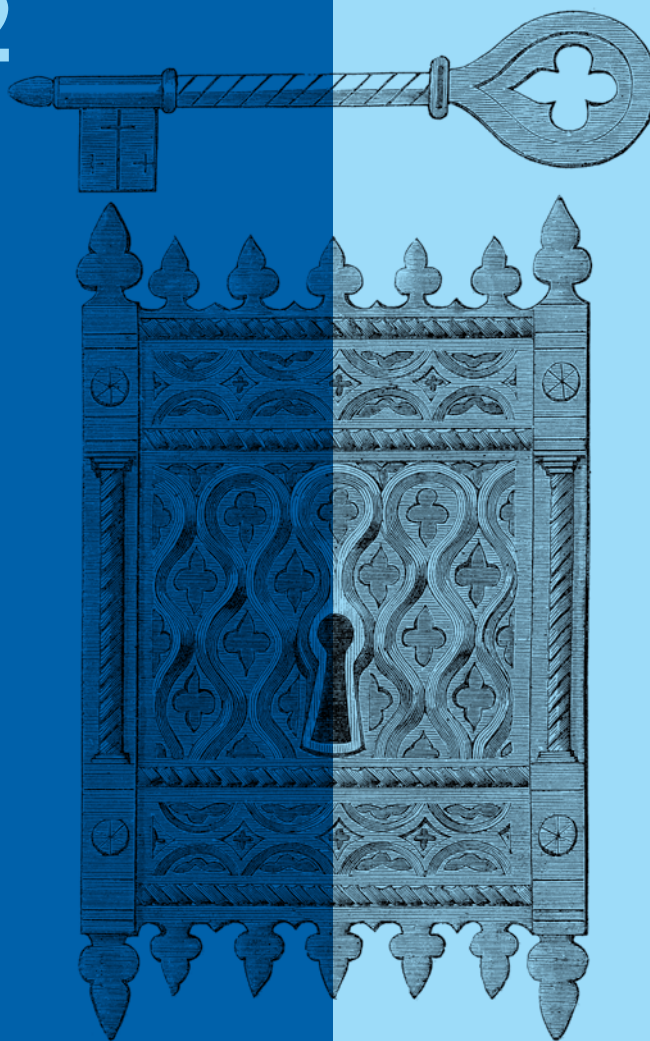


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 30 ТОМ 18  
2022

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 4

Старт лечения сахарного диабета 2 типа с комбинации инсулинов деглудек и аспарт или перевод на нее в условиях реальной клинической практики

6

Схема применения разных форм препаратов десмопрессина у пациентов с центральным несахарным диабетом

14

Показания для инициирования заместительной терапии левотироксином натрия у беременных

38



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала



# L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия



## В разных дозах без лактозы!\*



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

\* Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов  
L-тироксин 50 Берлин-Хеми П N008963-210421,  
L-тироксин 75 Берлин-Хеми ЛСР-001294/08-220421,  
L-тироксин 100 Берлин-Хеми П N008964-220421,  
L-тироксин 125 Берлин-Хеми ЛСР-001807/08-210421,  
L-тироксин 150 Берлин-Хеми ЛСР-001484/08-220421.



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

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

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

Реклама

Эффективная фармакотерапия. 2022.  
Том 18. № 30.  
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2022.  
Volume 18. Issue 30.  
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

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

### Аллергология и иммунология

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

### Гастроэнтерология

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

### Дерматовенерология и дерматокосметология

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

### Кардиология и ангиология

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

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

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

#### Психиатрия

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

## Editorial Board

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

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

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

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,  
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,  
T.G. FEDOSKOVA, 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.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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

#### Psychiatry

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

### **Онкология, гематология и радиология**

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

### **Офтальмология**

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

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

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

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

**Корректоры** Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

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

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

### **Ophthalmology**

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

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## Editorial Staff

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

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

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

**Correctors** Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** Ye. DEYKUN

Тираж 23 500 экз. Выходит 7 раз в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](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.М. МКРТУМЯН  
Старт терапии сахарного диабета с комбинации инсулина деглудек и инсулина аспарт или перевод на нее с других режимов у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа: проспективное неинтервенционное мультинациональное исследование в условиях реальной клинической практики 6

## Обзор

И.А. ИЛОВАЙСКАЯ, Д.С. МИХАЙЛОВА  
Патогенетическая терапия центрального несахарного диабета отечественным дженериком десмопрессина – препаратом Ноурем 14

## Лекции для врачей

А.В. ЗИЛОВ  
Предиабет: современное состояние проблемы и клинические рекомендации 20

К.В. АНТОНОВА, М.М. ТАНАШЯН  
Диабетическая нейропатия как мультисистемный процесс 28

Н.М. ПЛАТОНОВА  
Гипотиреоз – новые аспекты диагностики и лечения 38

## Медицинский форум

Современный подход к терапии коморбидного пациента с сахарным диабетом 2 типа 46

# Contents

## Clinical Studies

A.M. MKRTUMYAN  
Starting of Diabetes Mellitus Therapy with a Combination of Insulin Degludec and Insulin Aspart or Transfer to It from Other Regimens in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Prospective Non-Interventional Multinational Study in Real Clinical Practice

## Review

I.A. ILOVAYSKAYA, D.S. MIKHAYLOVA  
Pathogenetic Therapy of Central Diabetes Insipidus with the Domestic Generic Desmopressin Drug – Named Nourém

## Clinical Lectures

A.V. ZILOV  
Prediabetes: Current State of the Problem and Clinical Recommendations

K.V. ANTONOVA, M.M. TANASHYAN  
Diabetic Neuropathy As a Multisystem Process

N.M. PLATONOVA  
Hypothyroidism – New Aspect of Diagnosis and Therapy

## Medical Forum

Current Approach to the Therapy of the Comorbid Patient with Type 2 Diabetes Mellitus

XXI Городская  
научно-практическая  
конференция

# Эндокринные аспекты в педиатрии

18-19 ноября  
2022

Здание  
правительства  
Москвы  
Новый Арбат, 36



## Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе XXI Городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии», которая состоится 18-19 ноября 2022 г. в здании правительства Москвы. Конференция проводится в рамках ежегодного цикла мероприятий по направлению «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение».

## Организаторы

Департамент здравоохранения города Москвы

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»  
Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова

## Организационно-технический исполнитель

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

## Основные темы конференции

1. Эпидемиологические, медико-социальные и экономические аспекты эндокринных заболеваний
2. Редкие (орфанные) заболевания в детской эндокринологии и педиатрии
3. Льготное лекарственное обеспечение пациентов с эндокринными заболеваниями
4. Возможности федеральных учреждений при оказании медицинской помощи пациентам. Взаимодействие с региональными медицинскими организациями
5. Современные достижения в лечении сахарного диабета у детей
6. Педиатрия и детская эндокринология. Актуальные вопросы современной клинической практики. Междисциплинарный подход
7. Профессорский обход. Трудный диагноз в педиатрии и детской эндокринологии
8. Новые формы обучения и поддержки семей с детьми, страдающими сахарным диабетом. Роли и взаимодействие врачебного сообщества и пациентских организаций
9. Инновационные методики диагностики, обследования, лечения и реабилитации детей с эндокринными заболеваниями
10. Актуальные проблемы амбулаторного ведения пациентов, расширение применения стационарсберегающих и online-технологий
11. Цифровые технологии поддержки врачебных решений

*Программа конференции подана для включения в план конгрессно-выставочных мероприятий Департамента здравоохранения города Москвы, подана на оценку в комиссию по оценке образовательных мероприятий НМО.*

## Докладчики и аудитория

В работе конференции примут участие около 300 специалистов – детские эндокринологи, педиатры, реаниматологи, гинекологи, кардиологи, пульмонологи, инфекционисты, неврологи, хирурги, урологи, психологи, специалисты по лучевой диагностике, организаторы здравоохранения и врачи других специальностей.

## Выставочная экспозиция

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция лекарственных средств, средств диагностики и мониторинга заболеваний, профилактики, продуктов лечебного питания, изделий медицинского назначения, медицинского и лабораторного оборудования, сопутствующей продукции.

## Организована онлайн-трансляция заседаний конференции

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

## Общая информация

**Место проведения:** здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36)

**Время проведения:** 18 и 19 ноября с 09:00 до 18:00

**Регистрация участников:** 18 и 19 ноября с 09:00 до 12:00

**Выдача свидетельств участника:** 19 ноября с 16:00 до 18:00

## Приглашаем вас принять участие в работе конференции и выставки!

Посещение заседаний конференции бесплатное, вход по пригласительным билетам

## Адрес оргкомитета

Российская детская клиническая больница (по вопросам научной программы)

Адрес: 119571, Москва, Ленинский проспект, 117, 1-й корпус, 2-й этаж

## Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес: 127030, Москва, ул. Суцневская, д. 25, стр. 1

Тел.: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27, 8 (499) 750-07-47

Сайт: [www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)





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

Московский  
клинический  
научный центр  
им. А.С. Логинова

# Старт терапии сахарного диабета с комбинации инсулина деглудек и инсулина аспарт или перевод на нее с других режимов у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа: проспективное неинтервенционное мультинациональное исследование в условиях реальной клинической практики\*

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Мкртумян А.М. Старт терапии сахарного диабета с комбинации инсулина деглудек и инсулина аспарт или перевод на нее с других режимов у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа: проспективное неинтервенционное мультинациональное исследование в условиях реальной клинической практики. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (30): 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-30-6-12

*Несмотря на то что сахарный диабет 2 типа принято считать инсулиннезависимым диабетом, весьма часто приходится прибегать к инсулинотерапии с целью интенсификации лечения для достижения целевых показателей гликемии. Однако в реальной клинической практике отмечается неспособность или нежелание интенсифицировать терапию. Причины клинической инертности многофакторны и зависят не только от врачей, но и от пациентов. Преимущественно это страх гипогликемий, а также инъекций. Преодолеть указанные барьеры с обеих сторон можно при наличии таких схем инсулинотерапии, которые предусматривают однократное или двукратное введение инсулина, ассоциируются с меньшим риском гипогликемических состояний и обладают большей гибкостью, особенно по сравнению с базис-болюсными схемами.*

*Инсулин деглудек/инсулин аспарт – комбинация с фиксированным соотношением компонентов – 70% аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек и 30% аналога инсулина ультракороткого действия аспарт в одной инъекции, которая обеспечивает потребность как в базальном, так и в прандиальном инсулине, высокую эффективность при низком риске гипогликемий, а также гибкость в режиме применения.*

**Ключевые слова:** инсулинотерапия, пероральные сахароснижающие препараты, контроль гликемии, инсулин деглудек/инсулин аспарт, реальная клиническая практика, сахарный диабет 2 типа

**С**ахарный диабет (СД) 2 типа приобрел эпидемический характер. Согласно данным Международной диабетической федерации, на 1 января 2021 г. в мире насчитывалось 537 млн больных, из них практически 90% с СД 2 типа [1].

Ключевым звеном патогенеза СД 2 типа принято считать инсулинорезистентность, на фоне кото-

рой на начальных этапах формируется компенсаторная гиперинсулинемия, ведущая к истощению инсулярного аппарата с недостаточной секрецией инсулина. Поэтому наряду с пероральной сахароснижающей терапией многие пациенты с СД 2 типа получают инсулинотерапию.

Инициация инсулинотерапии, как правило, осуществляется в виде монотерапии базальным

\* В журнале «Эффективная фармакотерапия» опубликован расширенный реферат статьи Fulcher G.R., Akhtar S., Al-Jaser S.J., et al. Initiating or switching to insulin degludec/insulin aspart in adults with type 2 diabetes: a real-world, prospective, non-interventional study across six countries, подготовленный д.м.н., профессором, заслуженным врачом РФ, заведующим кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, руководителем отдела эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы А.М. Мкртумяном. Оригинальная статья опубликована в Adv. Ther. 2022; 39: 3735–3748; <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02212-3> и содержит дополнительные материалы.





инсулином длительного действия или двухфазным препаратом инсулина в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) или без них.

Целевых показателей гликемии чаще всего не позволяет достигать клиническая инертность, заключающаяся в неспособности или нежелании интенсифицировать терапию. Так, при недостижении целевых показателей гликемии за три – шесть месяцев следует провести интенсификацию терапии путем титрации дозы инсулина.

Причины клинической инертности разнообразны и могут зависеть как от врачей, так и от пациентов [2]. Преодолеть барьеры с обеих сторон можно при наличии таких схем инсулинотерапии, которые сокращают количество введений инсулина до одного или двух, ассоциируются с меньшим риском гипогликемических состояний и обладают большей гибкостью, особенно по сравнению с базис-болюсными схемами.

Инсулин деглудек/инсулин аспарт (ИДегАсп, Райзодег®, компания «Ново Нордиск», Дания) – комбинированная лекарственная форма базального инсулина деглудек и прандиального инсулина аспарт с фиксированным соотношением компонентов.

ИДегАсп – первый и единственный растворимый комбинированный препарат, содержащий 70% аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек и 30% аналога инсулина ультракороткого действия аспарт в одной инъекции, обеспечивающий потребность как в базальном, так и в прандиальном инсулине [3].

В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), предусмотренных программой BOOST [4–8], у пациентов с СД 2 типа при применении ИДегАсп продемонстрирован хороший гликемический контроль с низким риском развития гипогликемий, возможностью гибкого режима дозирования и низкой ежедневной инъекционной нагрузкой.

РКИ общепризнаны золотым стандартом для сравнения эффективности и безопасности различных схем и методов лечения, однако они ограничены определенным дизайном и критериями включения.

Результаты исследований в повседневной клинической практике дополняют данные РКИ.

Именно это побудило провести исследование в условиях реальной клинической практики для оценки клинических исходов у пациентов с СД 2 типа, начавших сахароснижающую терапию с ИДегАсп или перешедших на ИДегАсп с других режимов терапии согласно местной клинической практике в шести странах мира, таких как Австралия, Индия, Малайзия, Филиппины, Саудовская Аравия и ЮАР (исследование ARISE).

Надо отметить, что ранее было проведено ретроспективное исследование, показавшее сни-

жение гликемии натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c) после 12 месяцев лечения ИДегАсп в смешанной популяции пациентов с СД 2 типа, ранее получавших инсулинотерапию, но не ИДегАсп [9]. В проспективном японском исследовании с участием больных СД 2 типа, ранее получавших базальный инсулин с дополнительным введением инсулина короткого действия или без такового, установлено, что переход на ИДегАсп ассоциировался с поддержанием контроля гликемии, снижением потребности в суточной дозе общего и базального инсулина, а также со сходной частотой развития легкой гипогликемии по сравнению с исходной терапией [10].

Потребность в проведении многоцентрового исследования в реальной клинической практике оставалась актуальной для получения данных, позволяющих экстраполировать результаты программы РКИ BOOST на значительно более обширную популяцию пациентов.

Исследование реальной клинической практики ARISE было 26-недельным, открытым, неинтервенционным. Анализу подверглись данные 1102 взрослых пациентов с СД 2 типа, которые либо начали сахароснижающую терапию с ИДегАсп, либо перешли на ИДегАсп после других режимов лечения (пероральные сахароснижающие препараты, базальный инсулин, базис-болюсный режим инсулинотерапии, готовые смеси инсулина, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1)) в соответствии с местной клинической практикой [11]. ПССП включали производные сульфонилмочевины, меглитиниды, бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 и ингибиторы α-глюкозидазы.

У взрослых пациентов с СД 2 типа начало сахароснижающей терапии с ИДегАсп или перевод на нее с других режимов терапии ассоциировались со статистически значимым улучшением гликемического контроля, более низкой дозой инсулина (у получавших инсулин до исследования) и частотой гипогликемий.

Результаты данного исследования в условиях реальной клинической практики дополняют совокупность данных РКИ, оценивающих влияние старта сахароснижающей терапии с ИДегАсп или перевода на ИДегАсп у пациентов с СД 2 типа.

### Дизайн исследования

Исследование отвечало всем требованиям доказательной медицины.

Дизайн исследования предусматривал исходный визит, во время которого после получения информированного согласия начинали лечение, визиты для наблюдения в соответствии с местной клинической практикой и визит в конце исследования.



Решение о начале сахароснижающей терапии с использования ИДегАсп или переводе на нее с других режимов терапии принималось до исходного визита и не зависело от решения о включении больного в исследование.

Начальную дозу и частоту введения ИДегАсп, а также любые последующие корректировки доз определял врач. Врач также принимал решение о коррекции дозы ИДегАсп или отмене других сахароснижающих препаратов.

Включение в исследование не было конкурентным, а исследовательские центры выбирались исходя из их способности включить достаточное число участников.

Критерии включения в исследование:

- 1) пациенты с СД 2 типа старше 18 лет;
- 2) лечение сахароснижающими препаратами, кроме ИДегАсп, в течение не менее 26 недель.

Критерии исключения:

- 1) предшествующее участие в исследовании;
- 2) предшествующее лечение ИДегАсп;
- 3) аллергическая реакция на активную фармацевтическую субстанцию или любой из вспомогательных компонентов, указанных в местной инструкции по применению ИДегАсп;
- 4) недееспособность по причине психического заболевания;
- 5) нежелание участвовать в исследовании или языковой барьер, который мог бы привести к недостаточному пониманию или сотрудничеству.

Данные из всех 65 исследовательских центров шести стран собраны за период с августа 2019 г. по декабрь 2020 г.

### Цели и конечные точки

Первичная цель исследования – изучить гликемический контроль (изменение уровня HbA1c относительно исходного) и некоторые другие клинические результаты, полученные после начала сахароснижающей терапии с ИДегАсп или перевода на ИДегАсп с других режимов лечения. Вторичная цель – изучить клиническое применение ИДегАсп в реальных амбулаторных условиях с анализом причин начала или прекращения лечения.

Вторичные конечные точки включали долю достигших уровня HbA1c < 7,0% по окончании лечения и долю достигших уровня HbA1c ниже предварительно определенного индивидуального целевого уровня на момент окончания исследования. Индивидуальные целевые диапазоны были следующие: < 6,5%, от 6,5 до < 7,0%, от 7,0 до < 7,5%, от 7,5 до < 8,0% и ≥ 8,0%.

Анализировали динамику гликемии плазмы натощак (ГПН), изменение дозы базального и прандиального инсулина, массы тела к концу исследования, а также частоту эпизодов легкой гипогликемии, в том числе в ночное время, возникших в течение четырех недель до начала использования ИДегАсп

и в течение четырех недель до окончания исследования, а также тяжелых эпизодов гипогликемии, возникших в течение 26 недель до начала лечения ИДегАсп и в течение 26 недель исследования. Частота эпизодов гипогликемией представляла собой дополнительные конечные точки исследования.

Легкая гипогликемия определялась как эпизод с симптомами и/или самостоятельно измеренным значением глюкозы крови ≤ 3,9 ммоль/л, как ночной эпизод при восприятии пациента вероятной гипогликемии в ночное время. Тяжелой гипогликемией считался эпизод гипогликемии, требующий посторонней помощи.

Изучены также причины начала лечения ИДегАсп на исходном этапе, а также причины прекращения лечения ИДегАсп и данные о количестве прекративших лечение.

### Результаты исследования

Демографические и клинические характеристики исследуемой популяции

В исследовании 1102 пациента начали сахароснижающую терапию ИДегАсп или были переведены на ИДегАсп с других режимов терапии. Они были включены в популяцию полного анализа.

Завершили 26-недельное исследование 92,1% участников.

Средний возраст больных в момент исходного визита составлял 58,60 (12,23) года, средний уровень HbA1c – 9,80 (1,99) %, средняя продолжительность СД – 13,3 (8,33) года.

Из 1057 участников, ранее получавших сахароснижающие препараты, 35,1% применяли только ПССП, 21,9% – смешанный инсулин (± ПССП), 21,8% – базальный инсулин (± ПССП), 13,0% – инсулин в базис-болюсном режиме (± ПССП), 8,2% – аргПП-1 ± инсулин (± ПССП). Диабетическая нейропатия имела место у 216 (24,7%) пациентов, диабетическая нефропатия – у 178 (20,3%), сердечно-сосудистое заболевание – у 150 (17,1%), диабетическая ретинопатия – у 102 (11,6%), заболевание периферических сосудов – у 15 (1,7%).

Расчет целевого уровня HbA1c осуществлялся индивидуально.

В начале лечения 52,2% (n = 575) участников исследования получали ИДегАсп один раз в сутки, 47,6% (n = 525) – два раза в день. Частота дозирования была описана как «другая» у двух пациентов. Средняя начальная суточная доза ИДегАсп составляла 35,9 ЕД в общей популяции исследования и 24,3 ЕД у пациентов, ранее принимавших только ПССП.

У 62,7% пациентов индивидуальный целевой показатель HbA1c составлял от 7,0 до < 7,5%.

Наиболее частой (93,1%) причиной назначения ИДегАсп была необходимость улучшения контроля гликемии.

В качестве причин начала лечения ИДегАсп также указывались возможное снижение риска развития гипогликемии (26,4%), гибкость режима до-

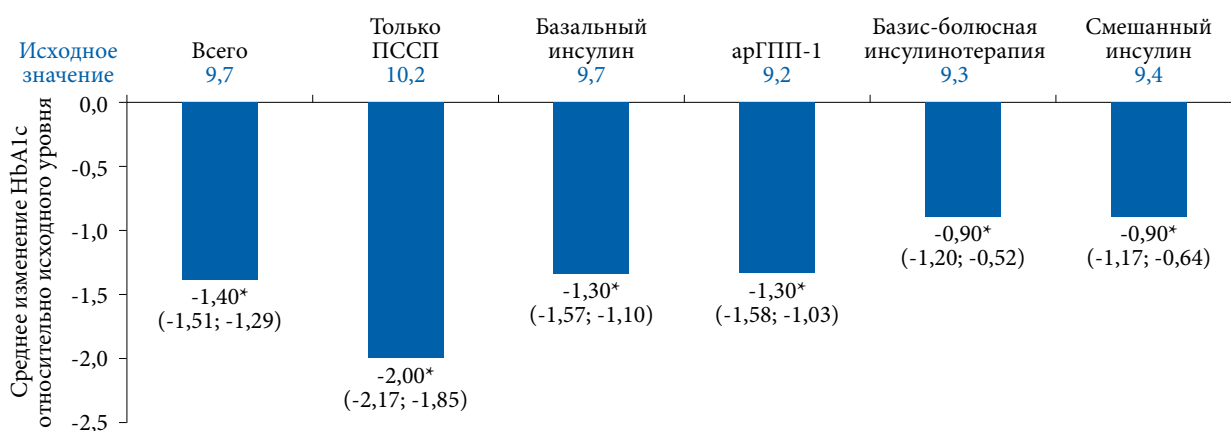


зирования (26,0%), меньшее число инъекций по сравнению с базис-болюсной инсулинотерапией (25,1%), а также отсутствие необходимости в респондировании препарата (8,9%).

#### Контроль гликемии

Среднее значение HbA1c на исходном визите составляло 9,7%, на заключительном – 8,3%. Показатели HbA1c были статистически значимо ниже в момент окончания исследования по сравнению с исходным уровнем (расчетное различие -1,4% при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -1,51; -1,29;  $p < 0,0001$ ) (рис. 1). Статистически значимое снижение уровня HbA1c зарегистрировали во всех подгруппах предыдущего лечения (см. рис. 1). Снижение

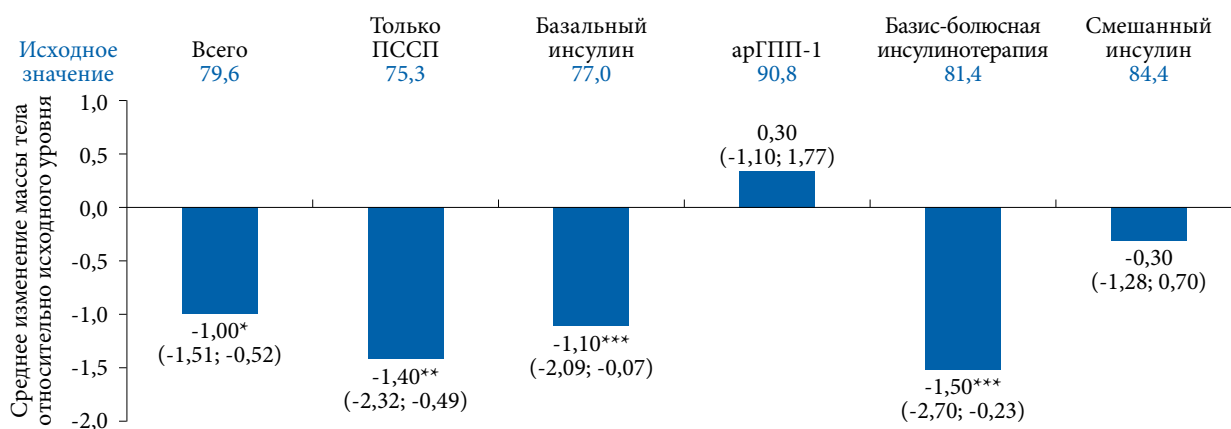
было наибольшим у получавших только ПССП (расчетное различие -2,00% (95% ДИ -2,17; -1,85);  $p < 0,0001$ ) и наименьшим у находившихся на базис-болюсной инсулинотерапии (расчетное различие -0,90% (95% ДИ -1,20; -0,52);  $p < 0,0001$ ) и смешанном инсулине (расчетная разница -0,90% (95% ДИ -1,17; -0,64);  $p < 0,0001$ ). Статистически значимое уменьшение HbA1c до окончания исследования по сравнению с исходным уровнем зарегистрировали во всех шести странах, при этом наибольшим оно было в когорте пациентов из Саудовской Аравии (расчетное различие -2,00% (95% ДИ -2,31; -1,78);  $p < 0,0001$ ), наименьшим – в когорте пациентов из Австралии (расчетное различие -0,80% (95% ДИ -1,05; -0,56);  $p < 0,0001$ ).



\*  $p < 0,0001$ .

Примечание. Базальный инсулин – базальный инсулин ( $\pm$  ПССП), базис-болюсная инсулинотерапия – базис-болюсная терапия ( $\pm$  ПССП), арГПП-1 – арГПП-1  $\pm$  инсулин ( $\pm$  ПССП), смешанный инсулин – смешанный инсулин  $\pm$  болюсный инсулин ( $\pm$  ПССП).

Рис. 1. Изменение HbA1c в течение периода наблюдения в зависимости от вида терапии после перевода на ИДегАсп, среднее значение (95% ДИ), %



\*  $p < 0,0001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$ .

Примечание. Базальный инсулин – базальный инсулин ( $\pm$  ПССП), базис-болюсная инсулинотерапия – базис-болюсная терапия ( $\pm$  ПССП), арГПП-1 – арГПП-1  $\pm$  инсулин ( $\pm$  ПССП), смешанный инсулин – смешанный инсулин  $\pm$  болюсный инсулин ( $\pm$  ПССП).

Рис. 2. Изменение массы тела в течение периода наблюдения в зависимости от вида терапии после перевода на ИДегАсп, среднее значение (95% ДИ), кг



Кроме того, в общей исследуемой популяции до окончания исследования зарегистрировано значимое снижение ГПН относительно исходного уровня (расчетная разница -2,70 ммоль/л (95% ДИ -2,98; -2,46);  $p < 0,0001$ ).

### Доза инсулина

У получавших инсулинотерапию (только базальный инсулин, инсулин в базис-болюсном режиме или готовую смесь инсулина) исходно средняя общая суточная доза инсулина составляла 49,1 ЕД, в момент окончания исследования – 48,1 ЕД. При этом к моменту окончания исследования констатировано статистически значимое увеличение суточной дозы прандиального компонента инсулина по сравнению с исходной дозой. Так, средняя суточная доза прандиального компонента инсулина исходно составляла 15,6 ЕД. В момент окончания исследования она повысилась до 17,0 ЕД (расчетная разница 1,80 ЕД (95% ДИ 0,62–3,02);  $p = 0,0031$ ). В отношении базального компонента инсулина отмечено статистически значимое снижение суточной дозы относительно исходной. Если исходно доза базального компонента инсулина составляла 33,50 ЕД, то в момент окончания исследования – 31,30 ЕД (расчетная разница -2,30 ЕД (95% ДИ -3,51; -1,01);  $p = 0,0004$ ). Статистически значимое снижение общей суточной дозы инсулина зарегистрировано и у тех, кто ранее получал готовые смеси инсулина и инсулинотерапию в базис-болюсном режиме. Суточная доза инсулина снизилась с 56,8 до 52,6 ЕД в подгруппе, получавшей готовые смеси инсулина (расчетное различие -5,9 ЕД (95% ДИ -8,94; -2,90);  $p = 0,0002$ ) и с 68,3 и 54,2 ЕД в подгруппе базис-болюсной инсулинотерапии (расчетная разница -13,80 ЕД (95% ДИ -18,24; -9,27);  $p < 0,0001$ ).

### Гипогликемии

Зарегистрировано значительное снижение частоты легкой гипогликемии (относительный риск (ОР) 0,46 (95% ДИ 0,30–0,71);  $p = 0,0004$ ), легкой ночной гипогликемии (ОР 0,23 (95% ДИ 0,12–0,44);  $p < 0,0001$ ) и тяжелой гипогликемии (ОР 0,06 (95% ДИ 0,02–0,24);  $p < 0,0001$ ) после начала лечения или перехода на ИДегАсп (таблица).

### Масса тела

Анализ динамики массы тела продемонстрировал статистически значимое ее снижение в общей популяции по сравнению с исходным уровнем (расчетное различие -1,00 кг (95% ДИ -1,51; -0,52);  $p < 0,0001$ ) (рис. 2), что соответствовало данным вторичного анализа.

### Использование ресурсов здравоохранения

Начало использования ИДегАсп привело к значимому снижению частоты самостоятельно за-

регистрированных пациентами амбулаторных визитов (ОР 0,44 (95% ДИ 0,35–0,54);  $p < 0,0001$ ), обращений в отделения неотложной помощи (ОР 0,22 (95% ДИ 0,11–0,44);  $p < 0,0001$ ), количества пропущенных рабочих дней (ОР 0,06 (95% ДИ 0,03–0,14);  $p < 0,0001$ ) и госпитализаций в стационар (ОР 0,24 (95% ДИ 0,14–0,41);  $p < 0,0001$ ).

### Нежелательные явления

В период исследования зарегистрировано всего 172 нежелательных явления (НЯ) у 99 больных. Большинство НЯ классифицированы как маловероятно связанные с лечением ИДегАсп. Только у одного пациента НЯ классифицировано как вероятно связанное с лечением ИДегАсп. Это была тяжелая гипогликемия, приведшая к падению и перелому бедренной кости.

### Обсуждение результатов

У пациентов с СД 2 типа, включенных в проспективное неинтервенционное исследование в условиях реальной клинической практики, применение ИДегАсп в течение 26–36 недель ассоциировалось со значительным снижением уровня HbA1c, ГПН, массы тела, дозы инсулина, а также частоты тяжелых, легких и легких ночных эпизодов гипогликемий по сравнению с исходными показателями.

Статистически значимое улучшение показателей HbA1c наблюдалось у пациентов во всех шести странах, при этом наибольшее – в Саудовской Аравии, наименьшее – в Австралии. Сравнение степени снижения уровня HbA1c в зависимости от исходно получаемой сахароснижающей терапии показало схожие результаты. Однако более значительным оно было у получавших только ПССП. Анализируя причины исходно высокого значения HbA1c у пациентов данной подгруппы, исследователи сделали заключение о наличии клинической инертности, а также недоверия к инсулину или страха перед инъекциями.

Следует отметить, что доля пациентов, достигших целевого показателя HbA1c  $< 7,0\%$ , в момент окончания исследования численно превосходила таковую на исходном этапе.

Значимое снижение ГПН наряду с уменьшением HbA1c было достигнуто без увеличения риска гипогликемий.

Следует подчеркнуть, что базальный компонент фиксированной комбинации – инсулин деглудек имеет очень низкую фармакокинетическую и фармакодинамическую вариабельность по сравнению с другими базальными инсулинами, что позволяет меньше беспокоиться о сложностях титрации дозы, а прандиальный компонент – инсулин аспарт удовлетворяет физиологическим потребностям после обильного приема пищи с меньшим риском развития поздней постпрандиальной гипогликемии.



Эпизоды гипогликемии, имевшие место до начала использования ИДегАсп (исходный уровень) и до EOS или отмены

Эпизоды гипогликемии	Количество пациентов	Количество пациентов с событием	Количество событий	Частота событий на пациента в год	Относительный риск (95% ДИ)
<i>Легкая гипогликемия</i>					
В течение 4 недель после начала	1038	128	364	4,57	0,46 (0,30; 0,71)
В течение 4 недель до EOS или отмены	1001	44	162	2,11	p = 0,0004
<i>Легкая ночная гипогликемия</i>					
В течение 4 недель после начала	1038	59	142	1,78	0,23 (0,12; 0,43)
В течение 4 недель до EOS или отмены	1001	14	31	0,40	p < 0,0001
<i>Тяжелая гипогликемия</i>					
В течение 26 недель после начала	1058	23	51	0,10	0,06 (0,02; 0,24)
В течение 26 недель до EOS	1005	3	3	0,01	p < 0,0001

Примечание. EOS – визит в конце исследования.

Именно страх перед развитием гипогликемии является основной причиной клинической инертности в титрации дозы инсулина как среди пациентов с СД 2 типа, так и среди врачей. Снижение риска гипогликемий было второй наиболее частой причиной выбора врачами ИДегАсп для начала лечения.

Еще одним барьером в инициации инсулинотерапии у больных СД 2 типа является прибавка веса. В данном исследовании после лечения ИДегАсп наблюдалось снижение массы тела на 1 кг как в общей популяции, так и в подгруппах, ранее получавших только ПССП, базальный инсулин и инсулинотерапию в базис-болюсном режиме. Несомненно, причины такого результата различны в подгруппах и зависят от исходной терапии производными сульфонилмочевины (особенно в Саудовской Аравии и Индии), а также от суточной дозы инсулина у ранее получавших инсулин в базис-болюсном режиме.

Низкий риск гипогликемических состояний позволял пациентам воздерживаться от перекусов, обусловленных страхом развития гипогликемии.

Немаловажно, что после старта сахароснижающей терапии с ИДегАсп или перевода на ИДегАсп отмечалось сокращение количества амбулаторных визитов, обращений в отделения неотложной помощи, пропущенных рабочих дней и госпитализаций, связанных с сахарным диабетом и его осложнениями, а также обращений в отделения неотложной помощи, госпитализаций и пропущенных рабочих дней, связанных с тяжелой гипоглике-

мией. Эти данные обнадеживают и подтверждают улучшения на фоне терапии ИДегАсп, зарегистрированные по клиническим показателям.

В целом результаты данного проспективного неинтервенционного 26-недельного исследования в условиях реальной клинической практики, проведенного в шести странах, соответствуют данным, полученным в программе клинических исследований BOOST [4–8].

Результаты РКИ и реальной клинической практики могут различаться отчасти из-за несоблюдения сложных режимов лечения [12]. Однако совпадение положительных данных этих исследований и программы клинических исследований BOOST может отражать преимущества применения ИДегАсп по сравнению с использованием других схем инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа. В отличие от смешанного инсулина, такого как двухфазный инсулин аспарт 30/70, ИДегАсп не требует ресуспендирования перед каждой инъекцией и обеспечивает гибкость во времени введения с основным приемом пищи в течение дня [13]. Это позволяет пациентам выбирать удобное время для основного приема пищи, так как нет необходимости есть в одно и то же время каждый день. Применение ИДегАсп также может быть предпочтительнее базис-болюсных схем инсулинотерапии с точки зрения простоты, сокращения расходов, так как требуется меньше игл и тестов для мониторинга уровня глюкозы в крови, и количества инъекций, когда страх перед ними является препятствием для перехода на инсулин. 🌐



## Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 2019 // <https://diabetesatlas.org/> Accessed: November 2021.
2. Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F., Schumm-Draeger P.M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet. Med.* 2012; 29 (5): 682–689.
3. Шестакова М.В., Суркова Е.В., Вычугова А.А. и др. Первая и единственная комбинация базального и прандиального аналогов инсулина деглудек и аспарт: позиция российских экспертов-эндокринологов. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (2): 175–184.
4. Fulcher G.R., Christiansen J.S., Bantwal G., et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care.* 2014; 37 (8): 2084–2090.
5. Kaneko S., Chow F., Choi D.S., et al. Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: a 26-week, randomised, treat-to-target trial. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 107 (1): 139–147.
6. Franek E., Haluzik M., Varzic S.C., et al. Twice-daily insulin degludec/insulin aspart provides superior fasting plasma glucose control and a reduced rate of hypoglycaemia compared with biphasic insulin aspart 30 in insulin-naïve adults with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2016; 33 (4): 497–505.
7. Rodbard H.W., Cariou B., Pieber T.R., et al. Treatment intensification with an insulin degludec (IDeg)/insulin aspart (IAsp) co-formulation twice daily compared with basal IDeg and prandial IAsp in type 2 diabetes: a randomized, controlled phase III trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18 (3): 274–280.
8. Gerety G., Bebakar W.M., Chaykin L., et al. Treatment intensification with insulin degludec/insulin aspart twice daily: randomized study to compare simple and step-wise titration algorithms. *Endocr. Pract.* 2016; 22 (5): 546–554.
9. Kalra S., Baruah M.P. Insulin degludec aspart: one-year real world experience. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016; 20 (3): 369–371.
10. Shigiyama F., Liu L., Nordahl H., et al. A Real-world, prospective, non-interventional study of adults with T2D switching to IDegAsp from glargine U100 or U300 in Japan. *Diabetes Ther.* 2021; 12 (9): 2405–2421.
11. Fulcher G.R., Akhtar S., Al-Jaser S.J., et al. Initiating or switching to insulin degludec/insulin aspart in adults with type 2 diabetes: a real-world, prospective, non-interventional study across six countries. *Adv. Ther.* 2022; 39: 3735–3748.
12. Vaag A., Lund S.S. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. *Eur. J. Endocrinol.* 2012; 166 (2): 159–170.
13. Novo Nordisk A/S. Ryzodeg summary of product characteristics, 2013 // [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR). Доступно на дату 19.01.2022.

### Starting of Diabetes Mellitus Therapy with a Combination of Insulin Degludec and Insulin Aspart or Transfer to It from Other Regimens in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Prospective Non-Interventional Multinational Study in Real Clinical Practice

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

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

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

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

*Despite the fact that type 2 diabetes mellitus is combination considered to be an insulin-dependent diabetes, in the practice of a doctor, it is very often necessary to resort to insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus in order to intensify therapy to achieve glycemic targets. However, in real practice, we encounter an inability or unwillingness to intensify therapy on the part of doctors. The causes of clinical inertia are multifactorial and are caused not only by doctors, but also by patients and consist mainly of fears of hypoglycemia, as well as injections. It is possible to overcome these barriers on both sides if there are such insulin therapy regimens that require a single or double injection of insulin, a lower risk of hypoglycemic conditions and have greater flexibility, especially compared to basic bolus regimens.*

*Insulin degludec/insulin aspart is a combination with a fixed ratio of components in the ratio – of 70% of the super-long-acting insulin analog degludec and 30% of the ultra-short-acting insulin analog aspart in one injection, providing the need for both basal and prandial insulin, having high efficiency, flexibility in use and low risk of hypoglycemia.*

**Key words:** insulin therapy, oral hypoglycemic drugs, glycemic control, insulin degludec/insulin aspart, real clinical practice, type 2 diabetes mellitus

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



## Медицинский портал для врачей

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

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

**5105**  
**статей**

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

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

# Патогенетическая терапия центрального несахарного диабета отечественным дженериком десмопрессина – препаратом Ноурем

И.А. Иловайская, д.м.н., Д.С. Михайлова

Адрес для переписки: Ирэна Адольфовна Иловайская, irena.ilov@yandex.ru

Для цитирования: Иловайская И.А., Михайлова Д.С. Патогенетическая терапия центрального несахарного диабета отечественным дженериком десмопрессина – препаратом Ноурем. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (30): 14–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-30-14-18

*Центральный несахарный диабет (ЦНД) – заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу вследствие дефекта синтеза или секреции антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина) и проявляющееся выраженной жаждой и выделением большого количества разведенной мочи. В настоящее время основным средством лечения ЦНД является синтетический аналог АДГ десмопрессин. Дженерик оригинального десмопрессина Ноурем обладает фармацевтической и биологической эквивалентностью, поэтому может активно применяться в лечении ЦНД. Препараты десмопрессина в таблетированной форме для перорального и сублингвального приема позволяют индивидуализировать терапию в зависимости от потребностей и предпочтений пациентов.*

**Ключевые слова:** центральный несахарный диабет, десмопрессин, дженерик, Ноурем

## Определение и краткая клиническая характеристика центрального несахарного диабета

Центральный несахарный диабет (ЦНД) – заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу вследствие дефекта синтеза или секреции антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина), проявляющееся выраженной жаждой и выделением большого количества разведенной мочи [1]. Основной причиной центрального несахарного диабета является недостаток АДГ в гипоталамической области, поэтому его еще называют «нейрогенный несахарный диабет», «гипоталамический несахарный диабет», «гипофизарный несахарный диабет». Главная роль в развитии ЦНД отводится либо генетическим, либо органическим нарушениям гипоталамо-гипофизарной области [2–4]. Основными клиническими проявлениями ЦНД являются обильное учащенное мочеиспускание (полиурия), в том числе в ночное время (никтурия), и жажда, которая возникает из-за потери жидкости. Суточное количество мочи превышает 3 л (физиологическую норму у взрослых) и может достигать 20 л. Так как пациент вынужден часто ходить в туалет, в том числе в ночные часы, это приводит к нарушениям сна, быстрой утомляемости, общей слабости. В случае недостаточного восполнения жидкости (например, при нарушении функционирования центра жажды или у лежачих без доступа к воде после операции больших) могут развиваться клинические проявления дегидратации, к которым относятся сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения, в тяжелых случаях – лихорадка, рвота, снижение давления в легочной артерии, коллаптоидные состояния или психомоторное возбуждение. АДГ отвечает за экскрецию на-

трия, поэтому для лабораторных показателей при дефиците жидкости характерно значительное повышение уровня натрия в крови [5, 6].

## Общие принципы лечения

Лечение ЦНД в первую очередь направлено на уменьшение диуреза за счет заместительной терапии аналогами вазопрессина и возмещение потерь жидкости [7–9]. Первой линией терапии ЦНД является десмопрессин – синтетический аналог АДГ (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1) [1]. Существуют и другие препараты с антидиуретическим эффектом, такие как хлорпропамид, карбамазепин, тиазидные диуретики и нестероидные противовоспалительные препараты, однако после появления в клинической практике десмопрессина они крайне редко применяются при ЦНД [10].

Десмопрессин представляет собой аналог L-аргинин-вазопрессина с заменой 8-го радикала D-изомером аргинина. Эти структурные изменения привели к снижению вазопрессорного эффекта и повышению устойчивости к ферментативному распаду под влиянием вазопрессиназы, что обеспечило значительное (примерно в 2000 раз) повышение антидиуретической активности десмопрессина по сравнению с нативным гормоном [11].

В настоящее время препараты десмопрессина существуют как в жидкой, так и в твердой форме (таблица) [10, 12]. Препараты в жидкой форме (в виде спрея) могут вводиться интраназально, в твердой форме (в виде таблеток) применяются перорально и сублингвально. Терапевтическая доза подбирается эмпирически, исходя из клинических данных, под контролем диуреза и не зависит от пола, воз-





раста, массы тела пациента, функции почек и/или печени. Правильно подобранная доза обычно является стабильной и не требует частой коррекции.

Возможными схемами начальной терапии являются [1]:

- ✓ средняя доза – десмопрессин назначается в средней дозе: для таблеток подъязычных – 60 мкг три раза в сутки, таблеток пероральных – 0,1 мг три раза в сутки, дозированного спрея – по 10 мкг (одна доза) два раза в сутки с дальнейшей титрацией дозы в зависимости от клинических симптомов;
- ✓ по потребности – десмопрессин назначается в разовой дозе 60 мкг для таблеток подъязычных, в дозе 0,1 мг для таблеток пероральных, в дозе 10 мкг для интраназального спрея, последующая доза принимается по окончании действия предшествующей (появлении полиурии и чувства жажды), через два-три дня рассчитывается суточная доза и перераспределяется на удобное время приема.

### Различные формы препаратов десмопрессина

Интраназальный спрей десмопрессина имеет относительно более высокую разовую дозу по сравнению с таблетированными формами, что уменьшает возможность ее титрации. После интраназального применения всасывается 10–20% препарата. Максимальная концентрация активного вещества в плазме достигается через 0,5–4 часа.

Разовая концентрация спрея десмопрессина может быть избыточной у каждого третьего пациента с ЦНД, в связи с чем увеличивается риск водной интоксикации на старте терапии. Именно поэтому интраназальная форма не рекомендуется для инициации терапии (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 2) [13, 14]. Кроме того, всасываемость препарата может быть нарушена во время вирусных и/или аллергических заболеваний с вовлечением слизистой оболочки носовой полости. Интраназальная форма может быть востребована у пациентов с высокой суточной потребностью в десмопрессине, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, низкой комплаентности к приему таблетированного препарата натошак [15, 16].

Пероральный таблетированный десмопрессин удобен для приема у большинства пациентов [17]. Однако такое использование имеет свои особенности из-за снижения биодоступности. Десмопрессин разрушается в желудочно-кишечном тракте, поэтому всасывается менее 5% от принятой дозы, при приеме во время или сразу после еды биодоступность уменьшается еще на 45–50%. Поэтому препарат рекомендуется принимать за 30 минут до или через 2 часа после приема пищи. При недостаточном клиническом ответе препарат следует принимать натошак. Обычная суточная поддерживающая доза составляет 0,1–0,8 мг в два-три приема, но может достигать и 1,2 мг. Биодоступность десмопрессина при сублингвальном применении выше, чем при пероральном, и достаточна, чтобы обеспечить продолжительный антидиуретический эффект. Сублингвальная форма десмопрессина быстро растворяется во рту и характеризуется стабильной фармакокинетикой. Это дает возможность достичь компенсации ЦНД с использованием меньших доз по сравнению с дозами пероральной формы десмопрессина. Значимым преимуществом сублингвальной формы является отсут-

### Сравнительная характеристика различных лекарственных форм десмопрессина

Показатель	Интраназальный спрей	Таблетированная пероральная форма (0,1 и 0,2 мг)	Таблетированная сублингвальная форма (60, 120 и 240 мкг)
Начало действия	15–30 мин	1–2 ч	15–45 мин
Время достижения клинически значимой концентрации в крови	60 мин	2–4 ч	60 мин
Длительность действия	8–24 ч	8–12 ч	8–12 ч
Способ применения	Интраназально	После еды	Сублингвально, рассасывать, не запивать жидкостью
Начальная доза	10 мкг 2 раза в день	0,1 мг 1–3 раза в день	60 мкг 3 раза в день
Средняя суточная доза	10–40 мкг	0,2–1,2 мг	120–720 мкг

ствием влияния приема пищи и необходимости запивать препарат. Достаточной суточной дозой обычно является доза 60–120 мкг, которая принимается три раза в день строго под язык до полного растворения [18, 19].

### Дженерики в арсенале практического врача

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США определяет дженерик как лекарство, которое имеет ту же лекарственную форму, безопасность, силу действия, способ введения, качество, рабочие характеристики и предполагаемое использование, что и уже продаваемый фирменный препарат [20]. Европейское агентство лекарственных средств характеризует дженерик как препарат, который имеет такой же качественный и количественный состав активных веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный препарат, и биоэквивалентность которого референтному препарату была продемонстрирована соответствующими исследованиями биодоступности [21].

Фармацевтические компании, разрабатывающие инновационные лекарственные средства, несут значительные траты на разработку, клинические исследования различных фаз, рекламу новых препаратов, и все эти расходы включаются в конечную стоимость продукта. Поэтому стоимость оригинальных препаратов может быть достаточно высока для среднестатистического пациента и/или стать значительным бременем для системы здравоохранения. Возможным решением проблемы высокой стоимости является воспроизведение, копирование уже достигнутых результатов и решений, создание аналогов лекарственных средств [22]. Во всем мире дженерики составляют значительную долю используемых лекарственных средств: в США, Великобритании, Китае и Австралии на них приходится более чем 80%, в Индии, Канаде, Японии, Африке – около 50% [23].

Компании, выводящие в продажу дженерики, не несут расходы на разработку и внедрение этих препаратов, следствием чего становится более низкая цена по сравнению с оригинальными препаратами. Тем не менее дженерики должны быть не только доступными по цене, но и макси-

мально совпадать по качественным параметрам с оригинальными препаратами [22].

Различают понятия «фармацевтическая эквивалентность», то есть идентичный оригинальному активный ингредиент в такой же лекарственной форме, для аналогичного способа введения, эквивалентный по силе действия или концентрации, «биоэквивалентность», то есть сравнимая биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях, и «терапевтическая эквивалентность», то есть отсутствие различий с оригинальным препаратом в профиле эффективности и безопасности в клинической практике. Дженерики должны быть эквивалентны оригинальным препаратам по всем трем параметрам.

### Дженерик десмопрессина Ноурем

Ноурем – дженерик десмопрессина российского производителя компании «Канонфарма продакшн». Ноурем выпускается в обычных таблетках по 0,1 и 0,2 мг и подъязычных таблетках по 60 и 120 мкг. Препарат разрешен к применению у детей с пяти лет.

Сравнение пероральной и сублингвальной форм Ноурема и соответствующих референтных препаратов десмопрессина в ходе открытых рандомизированных перекрестных исследований продемонстрировало полную их фармацевтическую и биологическую эквивалентность [24, 25]. Препараты для сублингвального применения оптимально сочетают в себе удобство применения без потери биодоступности [4]. Пациенты, применявшие десмопрессин в сублингвальной форме, в 60% случаев выражали желание продолжить лечение, ссылаясь на отсутствие необходимости запивать таблетки водой и регулировать прием препарата в зависимости от приема пищи [12].

В производстве таблеток Ноурем для сублингвального применения используется F-MELT® (тип C) – это запатентованная система предварительного специального смешивания вспомогательных веществ, которая обеспечивает быстрое растворение в полости рта (нет необходимости запивать водой), стабильную фармакокинетику активного вещества, продолжительный антидиуретический эффект.

### Мониторинг на фоне лечения

Одним из осложнений терапии десмопрессином может быть задержка жидкости, ассоциирующаяся с риском развития гипонатриемии. Несмотря на отсутствие жажды, некоторые пациенты склонны употреблять избыточное количество жидкости в течение дня и не учитывают, например, кофе за завтраком, газированные напитки за обедом и ужином. Кроме того, привычка потреблять большие объемы жидкости может сохраняться на начальных этапах лечения десмопрессином. Это приводит к отрицатель-

ному диурезу и снижению концентрации натрия в крови. Риск гипонатриемии выше у лиц пожилого возраста (за счет повышения чувствительности почечных канальцев к АДГ), при нарушениях осморегуляции, недостаточно выраженном чувстве жажды и нарушении способности почек сохранять натрий [26]. Поэтому необходимо проводить контроль уровня натрия в сыворотке крови через один-два дня после назначения первой дозы, затем один раз в четыре-пять дней при титрации дозы. После подбора оптимальной дозы десмопрессина для заместительной терапии уровень натрия определяется не реже одного раза в год или при нарушениях самочувствия.

Необходимо также информировать пациентов о симптомах, которые могут быть вызваны гипонатриемией. К ним относятся тошнота, рвота, головная боль, вялость, в тяжелых случаях – судороги и кома.

Гипонатриемии можно избежать, если начать лечение с минимальных доз десмопрессина, необходимых для контроля полиурии [27]. Рекомендуется обучение пациентов соблюдению питьевого режима: пить только при жажде, при задержке жидкости пропускать плановый прием препарата, то есть делать паузу в действии препарата до появления полиурии, сопровождающейся чувством жажды, контролировать количество выделенной жидкости и потреблять в течение следующего дня жидкости не больше, чем выделилось накануне [1]. Такие простые рекомендации позволят избежать значительного ухудшения самочувствия, ассоциированного с гипонатриемией.

### Заключение

Центральный несахарный диабет является заболеванием, значительно нарушающим самочувствие пациентов и приводящим к снижению их работоспособности и социальной изоляции.

Современные возможности заместительной гормональной терапии – в данном случае препаратами аналога антидиуретического гормона – позволяют улучшить физическое состояние и восстановить социальную активность больных ЦНД.

Использование качественных дженериков наряду с сохранением всех положительных сторон лечения значительно повышает его доступность. Высокое качество производства отечественного препарата Ноурем, транспортная доступность и более низкая стоимость по сравнению с зарубежными аналогами, возможность применения в пероральной и сублингвальной формах обеспечивают непрерывность терапии и снижение ее стоимости без потери эффективности и безопасности. Наличие разных форм выпуска и доз десмопрессина способствует реализации персонализированного подхода к ведению лиц с ЦНД. 🌐

### Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых. Ожирение и метаболизм. 2018; 15 (2): 56–71.
2. Saifan C., Nasr R., Mehta S., et al. Diabetes insipidus: a challenging diagnosis with new drug therapies. ISRN Nephrol. 2013; 2013: 797620.
3. Verbalis J.G. Acquired forms of central diabetes insipidus: mechanisms of disease. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2020; 34 (5): 101449.
4. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета. Ожирение и метаболизм. 2014; 11 (4): 48–55.
5. Di Iorgi N., Napoli F., Allegrì A.E.M., et al. Diabetes insipidus – diagnosis and management. Horm. Res. Paediatr. 2012; 77 (2): 69–84.

# НОУРЕМ®

ДЕСМОПРЕССИН

## НОВЫЙ УРОВЕНЬ КОМФОРТА АНТИДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ<sup>1,2</sup>

Несахарный диабет  
центрального генеза

Полиурия/полидипсия после  
гипофизэктомии

Первичный ночной энурез  
у взрослых и детей старше 5 лет

Ноктурия у взрослых  
(симптоматическая терапия)

ТАБЛЕТКИ ПОДЪЯЗЫЧНЫЕ  
60 мкг №30, 120 мкг №30

ЛП-005279



ТАБЛЕТКИ 0,1 мг №30,  
0,2 мг №30

ЛП-003031



УВЕЛИЧЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ  
БЛАГОДАРЯ УНИКАЛЬНОЙ  
СИСТЕМЕ F-MELT® (ТИП C)<sup>2-4</sup>

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ  
ПОДХОД БЛАГОДАРЯ  
ДВУМ ФОРМАМ ВЫПУСКА<sup>1-4</sup>

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Ноурем® таблетки, РУ ЛП-003031 от 11.06.2015 (переоформление от 08.07.2020) с учетом изменения 1.

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Ноурем® таблетки подъязычные, РУ ЛП-005279 от 24.12.2018 (переоформление от 01.04.2021) с учетом изменения 1.

<sup>3</sup> «Фармацевтическая отрасль», ноябрь №6 (53) 2015. F-MELT® - система вспомогательных в-в для производства таблеток, диспергируемых в ротовой полости (ОДТ)

<sup>4</sup> Биржова Е.В., Шинкин М.В. Центральный несахарный диабет: этиопатогенез, подходы к диагностике и лечению // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 26. С. 38-48.



**КАНОНФАРМА**  
ПРОДАКШН

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

Доступно в аптеках и на интернет-площадках



Ютека [apteka.ru](http://apteka.ru)



СБЕР  
ЕАПТЕКА

ЗАО «Канонфарма продакшн» 141100, Московская область,  
г. Щелково, ул. Заречная, д. 105. Тел.: +7 (495) 797-99-54, +7 (495) 797-96-63

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

6. Garrahy A, Moran C, Thompson C.J. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2019; 90 (1): 23–30.
7. Mavrakis A.N., Tritos N.A. Diabetes insipidus with deficient thirst: report of a patient and review of the literature. Am. J. Kidney Dis. 2008; 51 (5): 851–859.
8. Zimmerman C.A., Leib D.E., Knight Z.A. Neural circuits underlying thirst and fluid homeostasis. Nat. Rev. Neurosci. 2017; 18 (8): 459–469.
9. Hiyama T.Y., Utsunomiya A.N., Matsumoto M., et al. Adipsic hypernatremia without hypothalamic lesions accompanied by autoantibodies to subfornical organ. Brain Pathol. 2017; 27 (3): 323–331.
10. Михайлова Д.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Препараты для лечения центрального несахарного диабета: историческая справка и современные возможности. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (1): 17–23.
11. Robinson A.G. DDAVP in the treatment of central diabetes insipidus. N. Engl. J. Med. 1976; 294 (10): 507–511.
12. Бирюкова Е.В. Выбор препаратов десмопрессина для лечения центрального несахарного диабета. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (4): 23–30.
13. Oiso Y., Robertson G.L., Nørgaard J.P., Juul K.V. Clinical review: treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98 (10): 3958–3967.
14. Juul K.V., Bichet D.G., Nørgaard J.P. Desmopressin duration of antidiuretic action in patients with central diabetes insipidus. Endocrine. 2011; 40 (1): 67–74.
15. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несхарный диабет // Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 804–809.
16. Дзеранова Л.К., Михайлова Д.С., Пигарова Е.А. и др. Варианты индивидуализации терапии послеоперационного несахарного диабета. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (3): 54–57.
17. Stenberg A, Läckgren G. Desmopressin tablets in the treatment of severe nocturnal enuresis in adolescents. Pediatrics. 1994; 94 (6 Pt. 1): 841–846.
18. Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Центральный несахарный диабет: этиопатогенез, подходы к диагностике и лечению. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (26): 38–48.
19. Osterberg O., Savic R.M., Karlsson M.O., et al. Pharmacokinetics of desmopressin administered as an oral lyophilisate dosage form in children with primary nocturnal enuresis and healthy adults. J. Clin. Pharmacol. 2006; 46 (10): 1204–1211.
20. U.S. Food and Drug Administration. Generic Drugs: Questions & Answers // <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm100100.htm>.
21. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 // [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf).
22. Паземова Е.И. Правовые аспекты баланса интересов: фармацевтические компании – инноваторы и производители дженериков. Актуальные проблемы российского права. 2021; 16 (10): 101–110.
23. Rana P., Roy V. Generic medicines: issues and relevance for global health. Fundam. Clin. Pharmacol. 2015; 29 (6): 529–542.
24. Проспективное, открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Ноурем®, таблетки подъязычные 240 мкг (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Минирин®, таблетки подъязычные 240 мкг («Ферринг АГ», Швейцария) у здоровых добровольцев после однократного приема натощак // <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/158-20.03.2017.html>.
25. Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Ноурем® таблетки, 0,2 мг (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Минирин® таблетки, 0,2 мг («Ферринг АБ», Швеция) // <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/906-23.04.2012.html>.
26. Teare H., Argente J., Dattani M., et al. Challenges and improvement needs in the care of patients with central diabetes insipidus. Orphanet J. Rare Dis. 2022; 17 (1): 58.
27. Garrahy A., Thompson C.J. Management of central diabetes insipidus. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2020; 34 (5): 101385.

### Pathogenetic Therapy of Central Diabetes Insipidus with the Domestic Generic Desmopressin Drug – Named Nourem

I.A. Ilovayskaya, MD, PhD, D.S. Mikhaylova

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Irena A. Ilovayskaya, irena.ilov@yandex.ru

*Central diabetes insipidus (DI) is the disease characterized by the inability of the kidneys to reabsorb water and concentrate urine due to the defect in the synthesis or secretion of antidiuretic hormone (ADH, vasopressin) and manifested by pronounced thirst and the release of a large amount of diluted urine.*

*Currently, the main treatment for DI is a synthetic analogue of ADH – desmopressin. The generic of the original desmopressin Nourem has pharmaceutical and biological equivalence, therefore it should be actively used in the treatment of DI. Desmopressin preparations in tablet form for oral and sublingual use allow individualizing therapy depending on the needs and preferences of patients.*

**Key words:** central diabetes insipidus, desmopressin, generic, Nourem



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!**





# Предиабет: современное состояние проблемы и клинические рекомендации

А.В. Зилов, к.м.н.

Адрес для переписки: Алексей Вадимович Зилов, zilov\_a\_v@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Зилов А.В. Предиабет: современное состояние проблемы и клинические рекомендации. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (30): 20–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-30-20-26

*В настоящее время в мире насчитывается более 537 млн пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и порядка 850 млн с начальными нарушениями углеводного обмена.*

*С учетом постоянного роста числа новых случаев нарушений углеводного обмена крайне важным является своевременная их диагностика, особенно на ранних этапах.*

*Работы конца XX – начала XXI в. по профилактике СД 2 типа на предиабетических стадиях обнадеживают. Поэтому необходимо как можно шире использовать полученный опыт в клинической практике.*

*В статье рассмотрены группы риска развития СД 2 типа, методы диагностики нарушений углеводного обмена и терапевтические подходы, применяемые на стадии предиабета для профилактики прогрессирования нарушений углеводного обмена.*

**Ключевые слова:** предиабет, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа, ожирение, метформин

**Н**арушения углеводного обмена и, конечно, сахарный диабет (СД) являются одними из частых во врачебной практике и требуют незамедлительных действий со стороны специалистов.

Ранние стадии этих нарушений объединены под общим понятием «предиабет» и в основном обсуждаются в контексте развития СД 2 типа [1]. К предиабету относят любые нарушения углеводного обмена, такие как нарушенная гликемия натощак (НГН) и/или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) [2].

В опубликованном в 2021 г. десятом издании атласа Международной диабетической федерации отмечается, что общее количество больных СД в возрастной группе 20–79 лет составляет 537 млн, или 10,5% населения, при этом прирост идет опережающими прогнозы темпами. Пациентов с НТГ насчитывается уже 541 млн, с НГН – 319 млн, что составляет почти 17,0% населения. Это принципиально важно, так как кумулятивный прогресс НГН и НТГ в СД 2 типа в пятилетней перспективе составляет 26 и 50% соответственно [1].

В Российской Федерации периодически проводятся как локальные, так и масштабные эпидемиологические исследования по выявлению нарушений углеводного обмена. Последнее крупное исследование NATION состоялось в середине прошлого десятилетия.

NATION – первое национальное эпидемиологическое кросс-секционное исследование распространенности СД 2 типа на территории Российской Федерации. В ходе исследования обнаружено, что ранние нарушения углеводного обмена, такие как НТГ и НГН, зафиксированы у 20,7 млн (19,3%) лиц в возрасте 20–79 лет [3]. Исследование NATION не ставило задачу дифференцировки ранних нарушений углеводного обмена. Однако, согласно данным российского регистра СД, а также международной статистики, большую часть состояния, называемого предиабетом, составляет НТГ. Это важно, так как в различных исследованиях показано, что именно НТГ является первым нарушением углеводного обмена, лица с НТГ быстрее переходят в группу больных СД 2 типа. Более того, согласно данным исследования DECODE, в котором были представлены результаты десяти европейских когортных исследований с более 22 тыс. участников, именно среди пациентов с НТГ регистрировалась повышенная смертность. Корреляция между изменением уровня глюкозы плазмы натощак и частотой смерти отсутствовала [4].

В связи со сказанным выше предиабет, особенно НТГ, представляет важную медико-экономическую проблему для медицинского сообщества.

На сегодняшний день продолжают попытки более детального изучения патогенеза ранних нарушений углеводного обмена. Большое значение придается из-



быточному весу, висцеральному ожирению и резистентности тканей к инсулину. Так, нарушения углеводного обмена встречаются более чем у половины пациентов с ожирением.

В современном мире ожирение стало одной из наиболее важных медицинских и социальных проблем, требующих значительных материальных затрат на лечение ассоциированных с ним заболеваний. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации составляет 59,2 и 24,1% соответственно.

Согласно данным седьмого доклада Организации Объединенных Наций, в 2013 г. Российская Федерация занимала 19-е место в мире по распространенности ожирения. Исходя из данных многоцентрового (охватившего 11 регионов России) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, в котором приняли участие 25 224 человека в возрасте 25–64 лет, встречаемость ожирения в популяции составила 29,7%.

Ожирение признано важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД 2 типа. Так, эксперты Всемирной организации здравоохранения отмечают, что избыточная масса тела и ожирение лежат в основе развития 44–57% случаев СД 2 типа. Значительно выше вероятность возникновения сахарного диабета у лиц с ожирением и НТГ. Ежегодная конверсия НТГ в СД наблюдается у 5–10% пациентов, в течение пяти лет – у 20–34%, при сочетании НГН и НТГ – у 38–65% [5].

Накопленные данные свидетельствуют, что предиабет значительно повышает риск развития не только сахарного диабета, но и ССЗ на всех этапах сердечно-сосудистого континуума – от эндотелиальной дисфункции до сердечной недостаточности [6].

В ходе 14-летнего наблюдения за 11 057 лицами, исходно не имевшими СД 2 типа, установлено увеличение риска развития сердечной недостаточности на 40% при преддиабетическом уровне HbA1c от 6,0 до 6,5% по сравнению с нормогликемией [7].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что предиабет индуцирует развитие серьезных заболеваний и состояний, значительно ухудшающих качество жизни и прогноз больных.

### Факторы риска и подходы к скринингу на наличие нарушений углеводного обмена

Эпидемиологические исследования в разных странах, в том числе российское исследование NATION, выявили прямую корреляцию нарушений углеводного обмена с возрастом, индексом массы тела (ИМТ), малоподвижным образом жизни, артериальной гипертензией [3]. Это позволило определить группу и основные факторы риска развития СД 2 типа. В первую очередь речь идет о возрастной группе старше 45 лет с избыточной массой тела или ожирением. К факторам риска относятсяотягощенный семейный анамнез, низкая физическая активность, гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе, артериальная гипертензия ( $\geq 140/90$  мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия),

уровень холестерина липопротеинов высокой плотности  $\leq 0,9$  ммоль/л и/или уровень триглицеридов  $\geq 2,82$  ммоль/л, синдром поликистозных яичников, наличие черного акантоза.

Кроме того, НГН и/или НТГ являются самостоятельными и очень важными факторами риска развития СД 2 типа.

Таким образом, скрининг с целью выявления ранних нарушений углеводного обмена, таких как НГН и НТГ, должны проходить все лица старше 45 лет, а также пациенты любого возраста с избыточной массой тела и одним из факторов риска [2].

В связи со сказанным отдельно стоит остановиться на метаболическом синдроме. Данный термин был предложен для выделения категории лиц с повышенным риском развития ССЗ и СД 2 типа. Доказано, что пациенты с метаболическим синдромом подвержены двукратному риску развития ССЗ и пятикратному риску развития СД 2 типа.

Метаболический синдром, описанный G.M. Reaven в 1988 г. и активно обсуждаемый в последние десятилетия, включает в себя такие параметры, как ожирение по абдоминальному типу (окружность талии у женщин более 80 см, у мужчин более 94 см), артериальная гипертензия, дислипидемия с повышением уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности более 3 ммоль/л и снижением уровня липопротеинов высокой плотности (менее 1,2 ммоль/л у женщин и менее 1,0 ммоль/л у мужчин), нарушение углеводного обмена.

Несмотря на то что в определении метаболического синдрома отсутствуют такие важные параметры, как курение, пол, возраст, состояние не является самостоятельным диагнозом, а некоторые исследователи вообще оспаривают его как полезный клинический критерий, активный поиск нарушений углеводного обмена целесообразен у пациентов с абдоминальным ожирением и одним или двумя дополнительными признаками метаболического синдрома [8].

### Критерии диагностики предиабета

Эксперты Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) определили критерии для постановки диагноза «предиабет» (табл. 1) [2]. Для более четкого выделения групп риска развития предиабета и СД рекомендован специальный опросник (рис. 1). В таблице 2 представлены возрастные группы, факторы риска и частота скрининговых мероприятий.

Подтверждением НТГ служат результаты перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Стандар-

Таблица 1. Критерии постановки диагноза «предиабет», ммоль/л

Время исследования	Значения
<b>Нарушенная толерантность к глюкозе (венозная плазма)</b>	
Натощак (если определяли)	$< 7,0$
Через 2 часа после ПГТТ	$\geq 7,8 < 11,0$
<b>Нарушенная гликемия натощак (венозная плазма)</b>	
Натощак	$\geq 6,1 < 7,0$
Через 2 часа после ПГТТ (если определяли)	$< 7,8$



Вопросы расчета риска развития сахарного диабета по шкале FINDRISK Общее количество баллов			
1. Возраст		2. Индекс массы тела (ИМТ) (вес кг) : (рост м <sup>2</sup> ) = кг/м <sup>2</sup>	
До 45 лет	0 баллов		
45-54 года	2 балла	Менее 25 кг/м <sup>2</sup>	0 баллов
55-64 года	3 балла	25-30 кг/м <sup>2</sup>	1 балл
Старше 65 лет	4 балла	Более 30 кг/м <sup>2</sup>	3 балла
3. Окружность талии на уровне пупка.			
Мужчины		Женщины	
Меньше, чем 94 см	0 баллов	Меньше, чем 80 см	0 баллов
94-102 см	3 балла	80-88 см	3 балла
Больше 102 см	4 балла	Больше 88 см	4 балла
4. Как часто Вы едите овощи, фрукты или ягоды?		5. Делаете ли Вы физические упражнения ходьбу в среднем темпе по 30 минут каждый день, не менее 3 часов в течение недели?	
Каждый день	0 баллов	Да	0 баллов
Не каждый день	1 балл	Нет	2 балла
6. Принимали ли Вы когда-либо лекарства для снижения АД регулярно?		7. Был ли у Вас когда-либо уровень сахара крови выше нормы (на проф. осмотрах, во время болезней или беременности)?	
Нет	0 баллов	Нет	0 баллов
Да	2 балла	Да	5 баллов
8. Был ли у Ваших родственников сахарный диабет 1 или 2 типа?			
Нет		0 баллов	
Да: дедушка/бабушка, тетя/дядя, двоюродные братья/сестры		2 балла	
Да: родители, брат/сестра или собственный ребенок		5 баллов	

Ключ к опроснику: > 7 баллов – низкий риск; 7–11 баллов – риск слегка повышен; 12–14 баллов – умеренный риск; 15–20 баллов – высокий риск; > 20 баллов – очень высокий риск.

Рис. 1. Опросник FINDRISK (FINnish Diabetes Risk Score)

Таблица 2. Скрининг на предиабет и СД 2 типа

Возраст начала скрининга	Группы скрининга	Частота обследования
Любой взрослый	ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> и один из факторов риска	При нормальном результате один раз в три года
Любой взрослый	> 12 баллов по FINDRISK	Лица с предиабетом – ежегодно
Старше 45 лет	С нормальной массой тела в отсутствие факторов риска	

Примечание. FINDRISK (FINnish Diabetes Risk Score) – шкала оценки риска развития диабета.

тизованный ПГТТ проводится утром после 8–14-часового голодания. Кровь берется до теста и через 120 минут после приема в течение пяти минут 75 г глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды. Началом теста считается первый глоток. Для исследования используется плазма венозной крови [2].

Отдельно необходимо отметить определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) для оценки нарушений углеводного обмена. На текущий момент времени данный показатель еще остается среди диагностических критериев. Однако в 2022 г. эксперты

Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) уже исключили его из рекомендаций для диагностики, оставив только для скрининга и оценки эффективности сахароснижающей терапии.

Необходимо также подчеркнуть разницу в референсном диапазоне для HbA1c. Более строгие значения для предиабета, принятые в США (HbA1c от 5,7 до 6,4%), связаны с более строгими нормальными значениями гликемии натощак (до 5,6 ммоль/л).

Соответствие гликемии и гликированного гемоглобина по-прежнему достаточно широко обсуждается. В ряде публикаций отмечены существенные различия между показателями HbA1c и данными ПГТТ для диагностики предиабета и диабета, особенно при избыточной массе тела. Таким образом, все приведенные критерии ранних нарушений углеводного обмена требуют дальнейших исследований для оптимизации и унификации диагностики ранней гипергликемии.

В настоящее время эксперты РАЭ рекомендуют использовать ПГТТ в качестве основного метода выявления НТГ и НГН [2].

## Патогенез

Соотношение двух ведущих компонентов патогенеза, таких как инсулинорезистентность и дисфункция островкового аппарата, лежит в основе запуска ранних нарушений углеводного обмена. Инсулинорезистентность – это снижение способности инсулина оказывать биологические эффекты. Она обусловлена многими факторами, такими как малоподвижный образ жизни, ожирение, гиперлипидемия.

Именно висцеральный тип ожирения способствует развитию инсулинорезистентности. Для висцерального жира характерны низкая чувствительность к антилипидическому действию инсулина и повышенная чувствительность к липолитическому действию катехоламинов. Поэтому при данном типе ожирения усилен липолиз, в результате чего образуется большое количество свободных жирных кислот, которые препятствуют нормальному связыванию инсулина с гепатоцитами, устраняют его ингибирующее влияние на продукцию глюкозы в печени и ухудшают утилизацию глюкозы в мышцах. Свободные жирные кислоты также вызывают продукцию активных форм кислорода, которые блокируют работу субстрата инсулинового рецептора 1 и сигнального пути PI3K-Akt рецепторов к инсулину, приводя к снижению активности глюкозного транспортера 4. Кроме того, среди механизмов инсулинорезистентности выделяют пострецепторные дефекты в виде недостаточности активации ферментных систем и белковых структур, передающих сигналы инсулина или участвующих в транспорте глюкозы внутрь клетки.

Длительное время инсулинорезистентность компенсируется гиперинсулинемией. Продолжительное функциональное напряжение β-клеток





обуславливает нарушение секреции инсулина с изменением его плазменного уровня. Секреторная функция  $\beta$ -клеток может изменяться по ряду причин, среди которых наиболее значимыми являются глюкозотоксичность (отрицательное влияние длительной гипергликемии, приводящей к снижению секреторного ответа  $\beta$ -клеток на повышение уровня глюкозы в крови), липотоксичность (отрицательное влияние избыточного содержания в крови свободных жирных кислот), повышение в  $\beta$ -клетках синтеза и агрегации амилина, играющего регуляторно-ингибирующую роль в секреции инсулина, снижение количества глюкозного транспортера 2, который является единственным транспортером глюкозы в  $\beta$ -клетках [9].

Еще одним важным патогенетическим звеном ранних нарушений углеводного обмена и СД 2 типа является дефект инкретиновой системы. У здоровых лиц инкретины отвечают за 50–70% секреции инсулина после употребления глюкозы, что указывает на их важное физиологическое значение в поддержании нормогликемии.

Наиболее изученные сегодня инкретины – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1). Они способны усиливать секрецию инсулина и снижать уровень глюкозы в крови. На сегодняшний день активно обсуждаются их системные эффекты. Так, в последнее время инкретинам отводится особая роль в развитии ожирения.

Гормоны инкретинового ряда, являясь звеньями одной системы, действуют по принципу взаимной регуляции: ГИП, гормон проксимального отдела тонкой кишки, стимулирует продукцию ГПП-1, гормона дистального отдела тонкой кишки.

Отмечено, что секреция ГПП-1, вызванная приемом пищи, зависит от массы тела, уровня глюкагона и свободных жирных кислот натощак, а также от активности дипептидилпептидазы 4 и уровня HbA<sub>1c</sub>. У лиц с ожирением секреция ГПП-1 при приеме глюкозы или смешанной пищи снижена, а секреция ГИП увеличивается при приеме глюкозы и уменьшается при приеме белковой пищи. Инкретиновый дефект при СД 2 типа заключается не только в снижении секреции инкретинов, но и в развитии инкретинорезистентности, прежде всего в отношении ГИП. Выявлено, что при НТГ эффект ГИП снижается более выражено, чем эффект ГПП-1 [10].

### Лечебные мероприятия

Основная цель ведения пациентов с предиабетом заключается в профилактике развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений.

На сегодняшний день у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена доказана эффективность как немедикаментозной, так и медикаментозной стратегии. Кроме того, получено большое количество данных о возможности профилактики ССЗ при предиабете.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения отмечают, что избыточная масса тела и ожирение лежат в основе развития 44–57% случаев СД 2 типа.

Значительно выше вероятность возникновения СД у лиц с ожирением и НТГ. Ежегодная конверсия НТГ в СД наблюдается у 5–10% пациентов, в течение пяти лет – у 20–34%, при сочетании НГН и НТГ – у 38–65%

В отечественных и зарубежных рекомендациях по профилактике развития СД 2 типа у лиц с предиабетом подчеркивается ведущая роль мероприятий по изменению образа жизни (ИОЖ). Целью данных мероприятий является снижение массы тела на 5–7% от исходной. Снижения массы тела необходимо достигать за счет умеренно гипокалорийного питания с преимущественным ограничением потребления жиров и простых углеводов, а также за счет регулярной физической активности умеренной интенсивности. Продемонстрировано, что только лица с высокой приверженностью ИОЖ достигали необходимого снижения массы тела.

Однако мероприятия по ИОЖ, которые проводятся в рамках клинических исследований, зачастую сложно реализовывать в реальной клинической практике. Поэтому для профилактики СД 2 типа у лиц с предиабетом и неэффективностью мероприятий по ИОЖ обосновано применение медикаментозной терапии [11]. Согласно алгоритмам управления СД 2 типа Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE) и Американского колледжа эндокринологии 2019 г., основу ИОЖ должны составлять:

- ✓ поддержание оптимального веса с ограничением калорий (если ИМТ увеличен);
- ✓ физическая активность не менее 150 минут в неделю с умеренной физической нагрузкой (например, ходьба, подъем по лестнице), силовые тренировки, увеличивающиеся по мере возможности как по длительности, так и по интенсивности;
- ✓ не менее семи часов сна в день;
- ✓ ограничение алкоголя и табакокурения.

### Питание

Целью диеты при ранних нарушениях углеводного обмена является снижение массы тела. Снижение массы тела на 5–10% в течение 6–12 месяцев (оптимальным считается снижение на 2–4 кг, но не более 5 кг в месяц), вполне осуществимое для большинства пациентов, сопровождается достоверным уменьшением риска для здоровья и нормализацией гликемических показателей.



У пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена показана гипокалорийная диета. Для составления сбалансированной диеты необходимо рассчитать количество калорий, которое допустимо употребить за сутки с учетом индивидуальных энергозатрат. Уже из расчета суточной нормы калорий можно составить меню на день. Необходимо отметить, что снижения калорийности рациона следует достигать преимущественно за счет уменьшения количества жиров и частично углеводов. На жиры должно приходиться не более 30% общего числа калорий в суточном рационе, на насыщенные жиры – не более 7–10%. Углеводы признаны основным источником энергии для организма. В суточном рационе они должны составлять 50%. Белки являются главным строительным материалом в организме и должны составлять 15–20% суточного рациона (в отсутствие нефропатии).

Очень низкокалорийные диеты дают кратковременный результат и не рекомендуются. Голодание противопоказано.

У лиц с предиабетом целевым считается снижение массы тела на 5–7% от исходной [2, 12].

В настоящее время доказано, что терапия ожирения замедляет развитие предиабета [12] и является важным фактором профилактики СД 2 типа. Так, в некоторых исследованиях установлено, что снижение массы тела на 10% сокращало риск развития СД 2 типа в будущем на 80% [13].

Согласно последним стандартам медицинской помощи больным СД 2 типа ADA, пациентам с предиабетом рекомендуется снижение массы тела на 7%, поскольку этот результат доказанно уменьшает риск развития диабета в будущем. У пациентов с СД 2 типа и ожирением устойчивое снижение массы тела приводит к улучшению гликемического контроля и снижению доз сахароснижающих препаратов [13].

### Физическая активность и медикаментозная терапия

Физическая активность увеличивает расход кислорода и метаболических субстратов как источников энергии. В состоянии покоя неэтерифицирован-

ные жирные кислоты (НЭЖК) являются главным источником энергии для скелетных мышц. При небольшой по продолжительности и интенсивности нагрузке источником энергии помимо НЭЖК выступает глюкоза. При умеренной физической нагрузке источником энергии являются глюкоза, которая преимущественно образуется из гликогена в печени, и НЭЖК, высвобождаемые в результате липолиза.

Известно, что печень взрослых содержит запас глюкозы (около 10–200 г) в виде гликогена, достаточный для поддержания гликемии в течение 24 часов после последнего приема пищи.

При длительной физической нагрузке запасы гликогена в печени уменьшаются, что вызывает адренергическую стимуляцию, приводящую к усиленному липолизу, результатом чего является высвобождение НЭЖК из триглицеридов жирового депо и окисление их в мышечной ткани.

Физические упражнения повышают активность и количество переносчиков глюкозы в мембранах миоцитов.

У пациентов с впервые выявленным СД 2 типа физическая нагрузка повышает поглощение глюкозы тканями в 7–20 раз.

Длительное улучшение контроля гликемии обеспечивают силовые тренировки вследствие увеличения соотношения капилляров к мышечным волокнам, а также емкости запасов гликогена.

Согласно алгоритмам ААСЕ и РАЭ, физическая активность умеренной интенсивности длительностью не менее 30 минут должна иметь место в большинстве дней недели и в общей сложности составлять не менее 150 минут в неделю [2, 14].

Роль ИОЖ и метформина в качестве методов профилактики СД 2 типа была оценена сначала в исследовании DPP, в динамике через 15 лет в исследовании DPPOS, следующей части исследования DPP, которая была посвящена возможностям длительной профилактики СД 2 типа и ССЗ.

В исследовании DPP было включено 3234 пациента с предиабетом в возрасте старше 25 лет и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, которые были разделены на три группы [15].

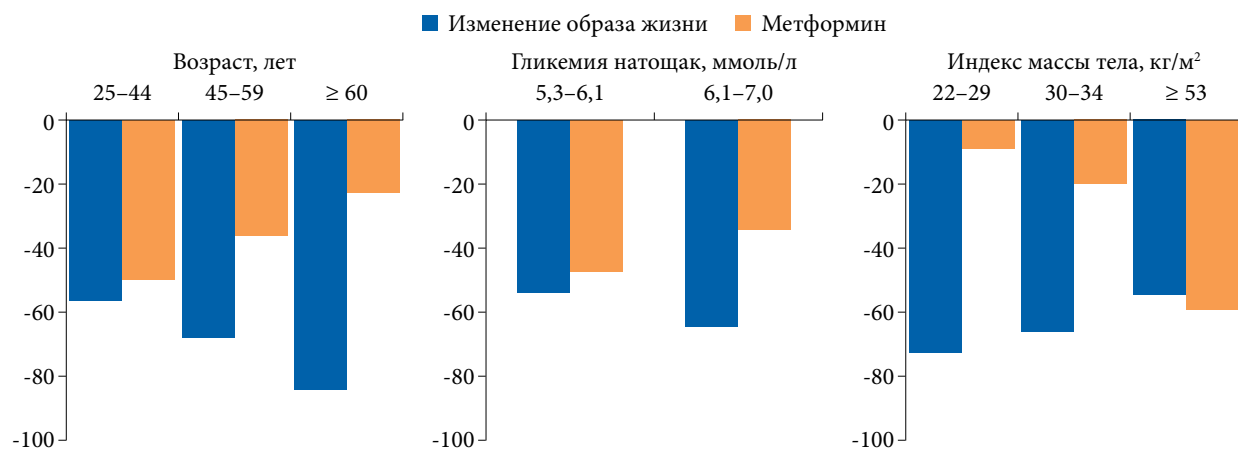
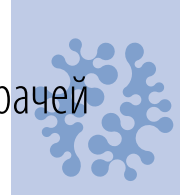


Рис. 2. Метформин в рамках исследования DPP, % снижения перехода НТГ в СД 2 типа по сравнению с контролем (плацебо)



Первая группа получала плацебо и стандартные рекомендации по ИОЖ, вторая – метформин в дозе 1700 мг/сут, третья была мотивирована на активное ИОЖ (16 индивидуальных учебных занятий со специалистом с учетом особенностей пациента и последующие ежемесячные индивидуальные или групповые занятия).

Средняя продолжительность наблюдения составила 4,8 года.

Снижение массы тела на 0,1, 2,1 и 5,6 кг отмечено в группах плацебо, метформина и ИОЖ соответственно. Риск развития СД 2 типа максимально уменьшился (на 58%) в группе ИОЖ ( $p < 0,001$  против групп плацебо и метформина). В группе метформина снижение составило 31% ( $p < 0,001$  против группы плацебо). Большая эффективность метформина была продемонстрирована у пациентов с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> (максимально  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>), в возрасте до 60 лет (максимально в 25–44 года), а также с уровнем глюкозы плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л (рис. 2). Следует отметить, что при приеме метформина у пациентов с предиабетом не было зафиксировано развития гипогликемии [15].

В дальнейшем значительная часть (88%) участников исследования DPP перешла в исследование DPPOS. В группах плацебо и метформина не было изменений по ведению пациентов, тогда как в группе ИОЖ частота занятий была уменьшена до шести в год. Это привело к тому, что в группе метформина достигнутое в ходе исследования DPP снижение веса сохранилось, тогда как в группе ИОЖ оно достаточно быстро нивелировалось.

Полученные результаты привели к тому, что с 2011 г. сначала в США, а затем и в других странах метформин стали рекомендовать в качестве препарата первой линии для профилактики СД 2 типа у лиц с НТГ и ожирением в возрасте до 60 лет.

Согласно алгоритмам диагностики и лечения СД, предложенным экспертами РАЭ, препаратом выбора для лечения ранних нарушений углеводного обмена является метформин.

Уникальность действия метформина при предиабете заключается:

- в снижении до 50% продукции глюкозы печенью;
- увеличении поглощения глюкозы периферическими тканями (преимущественно скелетными мышцами, печенью);
- благотворном влиянии на липидный спектр за счет уменьшения уровня свободных жирных кислот и триглицеридов;
- замедлении всасывания глюкозы в тонкой кишке и возможном изменении структуры микробиоты;
- активации фибринолиза и снижении агрегационных свойств тромбоцитов.

Применение метформина в дозе 500–850 мг два раза в день (в зависимости от переносимости) может быть рассмотрено у лиц с предиабетом, особенно моложе 60 лет с ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> [2, 14].

Согласно результатам исследования DPPOS, у мужчин в группе метформина частота развития и вы-

С 2011 г. сначала в США, а затем и в других странах метформин стали рекомендовать в качестве препарата первой линии для профилактики СД 2 типа у лиц с НТГ и ожирением в возрасте до 60 лет.

Согласно алгоритмам диагностики и лечения СД, предложенным экспертами РАЭ, препаратом выбора для лечения ранних нарушений углеводного обмена является метформин

раженность атеросклероза коронарных артерий, который оценивался по индексу коронарного кальция, были достоверно ниже, чем в группах плацебо и ИОЖ. При этом антиатерогенный эффект метформина не зависел от демографических, антропометрических или метаболических факторов, использования статинов и факта развития СД 2 типа в дальнейшем.

Такой эффект метформина может быть обусловлен не столько гипогликемическим, сколько дополнительным кардиопротективным действием [16].

У пациентов с предиабетом также продемонстрирована эффективность метформина в снижении систолического артериального давления (особенно у лиц с НТГ и ожирением) и гипертрофии миокарда левого желудочка [17].

До недавнего времени метформин был препаратом выбора при СД 2 типа. Его начинают принимать с дозы 500 мг в ужин или на ночь. Максимальная доза может составлять 2,5–3,0 г/сут в несколько приемов. В связи с накоплением лактата на фоне приема метформина его не рекомендуют назначать при тяжелой сердечно-сосудистой патологии, гипоксии любой этиологии и нарушении функции печени. Вместе с этим за последние годы не отмечалось случаев фатального лактатацидоза. Частота лактатацидоза на фоне приема метформина в среднем составляет 0,03 случая на 1000 пациенто-лет. Все случаи лактатацидоза, отмеченные за последние десять лет, были связаны с нарушением приема препарата. Не обнаружено корреляции между дозой препарата и развитием лактатацидоза. Следует помнить, что у пожилых пациентов возможно уменьшение терапевтической дозы препарата в связи со снижением функции почек.

На сегодняшний день, согласно клиническим рекомендациям, метформин постепенно переходит в число опций для лечения предиабета. В данном случае начальная доза препарата составляет 500–850 мг и дотитровывается до 500–850 мг два раза в день. Длительность терапии определяется индивидуально [2].



## Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 2021 // <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2022.
3. 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.
4. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet. 1999; 354 (9179): 617–621.
5. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. СПб., 2017.
6. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Сахарный диабет. 2016; 19 (1): 24–29.
7. Matsushita K., Blecker S., Pazin-Filho A., et al. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes. 2010; 59 (8): 2020–2026.
8. Забелина В.Д. Предиабет: неотвратим ли переход в сахарный диабет? Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 46–53.
9. Шустов С.Б., Баранов В.Л., Халимов Ю.Ш. Клиническая эндокринология. М.: МИА, 2012.
10. Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. Сахарный диабет. 2019; 22 (1): 70–78.
11. Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. Российский кардиологический журнал. 2019; 4: 83–91.
12. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Кардиологический вестник. 2014; 9 (1): 3–57.
13. Goldstein D.J. Beneficial health effects of modest weight loss. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1992; 16 (6): 397–415.
14. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
15. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N. Engl. J. Med. 2002; 346 (6): 393–403.
16. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3 (11): 866–875.
17. Zhou L., Liu H., Wen X., et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients. J. Hypertens. 2017; 35 (1): 18–26.

### Prediabetes: Current State of the Problem and Clinical Recommendations

A.V. Zilov, PhD

*N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Aleksey V. Zilov, [zilov\\_a\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:zilov_a_v@staff.sechenov.ru)

*Currently, there are more than 537 million patients with type 2 diabetes mellitus and about 850 million with initial disorders of carbohydrate metabolism in the world.*

*Taking into account the constant increase in the number of new cases of carbohydrate metabolism disorders, it is extremely important to diagnose them timely, especially at early stages.*

*The works of the late XX – early XXI century on the prevention of type 2 diabetes in the pre-diabetic stage are encouraging. Therefore, it is necessary to use the experience gained in clinical practice as widely as possible.*

*The article discusses the risk groups for type 2 diabetes, methods for diagnosing of carbohydrate metabolism disorders and therapeutic approaches used at the prediabetes stage to prevent the progression of carbohydrate metabolism disorders.*

**Key words:** prediabetes, impaired fasting glycemia, glucose tolerance disorder, type 2 diabetes mellitus, obesity, metformin



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

**Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе**



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU**

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- [https://www.instagram.com/umedp\\_/](https://www.instagram.com/umedp_/)
- <https://www.youtube.com/umedportal>



# Диабетическая нейропатия как мультисистемный процесс

К.В. Антонова, д.м.н., М.М. Танащян, член-корреспондент РАН, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ксения Валентиновна Антонова, kseniya.antonova@mail.ru

Для цитирования: Антонова К.В., Танащян М.М. Диабетическая нейропатия как мультисистемный процесс. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (30): 28–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-30-28-37

*Диабетическая полинейропатия (ДПН) является частым осложнением сахарного диабета (СД) с тяжелыми последствиями при прогрессировании и поражении всех систем организма. В статье обсуждаются факторы риска, подробно освещены вопросы патогенеза и новые данные, касающиеся изменения аксонального транспорта нейронов, а также клинического значения этого феномена. Дана характеристика поражения миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон. Представлены современные данные о полиорганной вовлеченности в общий патологический процесс при поражении нервной системы, в том числе описаны дисфункция барорефлекса, поражение сетчатки у больных СД, а также ассоциированные с ДПН изменения со стороны центральной нервной системы. Охарактеризованы основные клинические формы диабетических нейропатий. Рассмотрены малоосвещаемые аспекты автономной нейропатии. Сделан акцент на недостаточно внедренных в широкую клиническую практику методах скрининга. Оценены терапевтические возможности, в том числе возможности болезнь-модифицирующей терапии.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, барорефлекс, диабетическая болезнь сетчатки, болезнь-модифицирующая терапия

## Введение

Отсутствие решения проблемы глобального эпидемиологического роста заболеваемости сахарным диабетом (СД) не только в краткосрочной, но и в долгосрочной перспективе [1] выводит на первый план вопрос профилактики и лечения его осложнений, которые ложатся дополнительным бременем на систему здравоохранения.

Нервная система (НС) наиболее уязвима при нарушениях углеводного обмена.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является ведущим осложнением СД – встречается более чем у 50% у пациентов с СД [2].

Результаты современных исследований подтверждают все большее значение повреждения периферической НС при СД, ее вклад в развитие ассоциированных с СД патологических состояний.

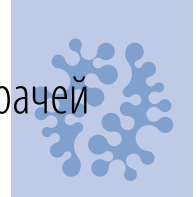
Процесс начинается рано. У пациентов с предиабетическими нарушениями углеводного обмена поли-

нейропатия отмечается достаточно часто: у 13,00% с нарушенной толерантностью к глюкозе и 11,35% с нарушенной гликемией натощак [3].

Систематический обзор 29 исследований показал широкий диапазон распространенности полинейропатии при предиабете – от 2 до 77% при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 6–34, в большинстве наблюдений она составила  $\geq 10\%$  [4].

Клинические проявления и утрата функции НС определяют значительное физическое, психологическое и экономическое бремя полинейропатии [5, 6]. Периферическая нейропатия связана с повышенным риском смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у страдающих СД [7].

Диабетические нейропатии представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые можно разделить на генерализованные симметричные полинейропатии (сенсорные, сенсомоторные и вегетативные), а также фокальные и мультифокальные нейропатии,



в зависимости от пораженного отдела НС и клинической картины [8].

Среди диабетических нейропатий наиболее частым вариантом является диффузное генерализованное поражение, в частности дистальная симметричная полинейропатия. Она определяется как прогрессирующая потеря аксонов периферических нервов от дистальных отделов к проксимальным, что приводит к снижению чувствительности, возникновению боли и развитию синдрома диабетической стопы [9].

Наиболее распространенные диабетические мононейропатии поражают черепно-мозговые нервы, причем чаще всего поражается третья пара нервов (глазодвигательный). Диабетические радикулопатии локализируются преимущественно в дерматомах груди и живота, никогда не пересекают срединную линию и могут имитировать интраабдоминальные и внутригрудные патологии. Диабетическая амиотрофия связана с поражением поясничного сплетения и представляет собой редкое состояние, проявляющееся сильной болью, мышечной слабостью и атрофией мышц бедра, сопровождающееся выраженной потерей веса.

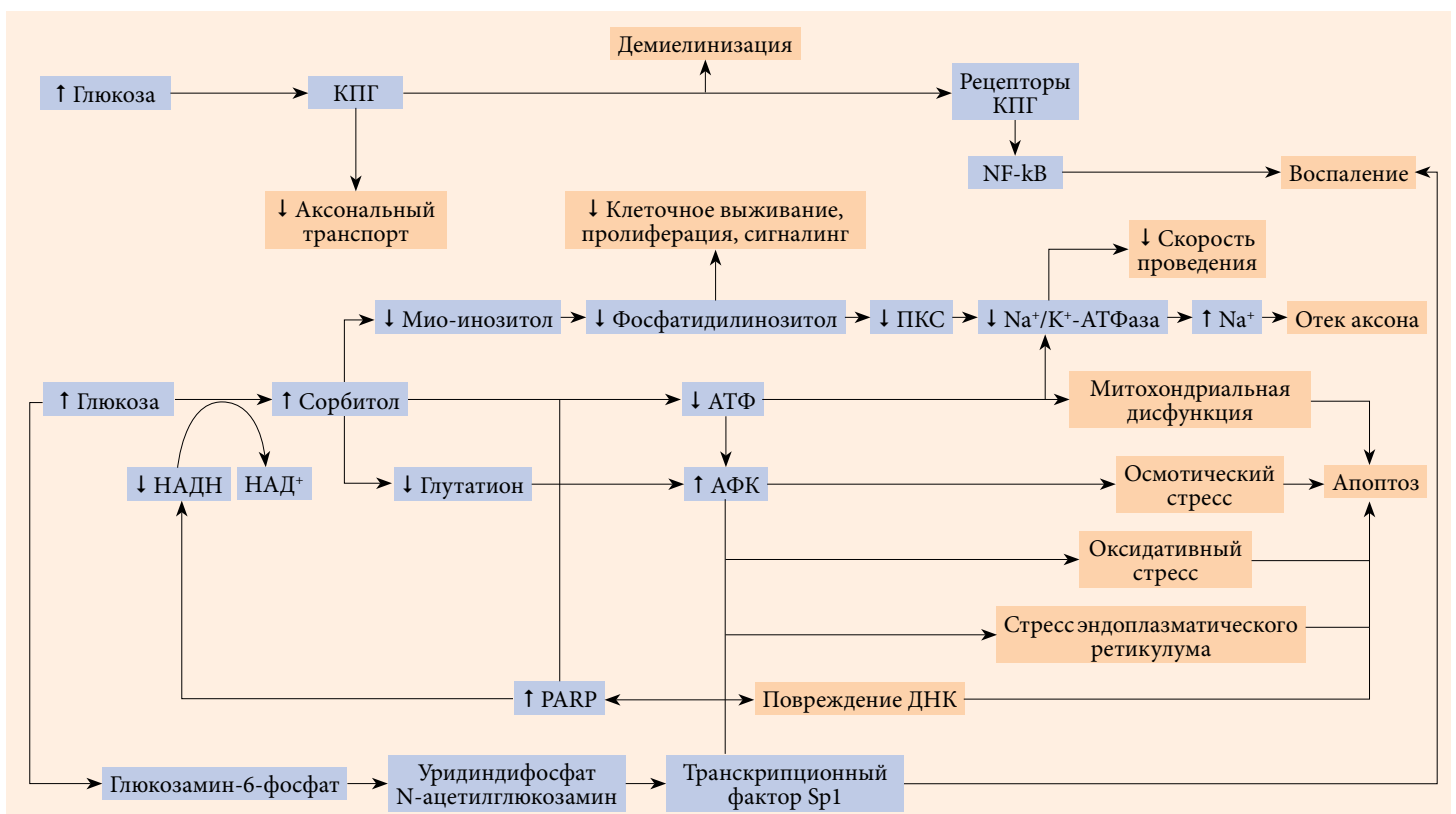
Однако спектр клинических состояний, ассоциированных с поражением периферической НС при СД, намного шире, чем принято считать в рамках дистальной полинейропатии. Уровень современных знаний о роли изменений НС в развитии ассоциированных с СД патологических состояний требует более детального рассмотрения данного вопроса.

Повреждение периферических нервов может возникать как осложнение по целому спектру неинфекционных метаболических заболеваний, в конечном итоге ассоциированных с диабетом. К ним относятся собственно сам СД, хроническая болезнь почек и, как было недавно установлено, ожирение и метаболический синдром [10, 11]. Хотя каждое из этих состояний имеет уникальную патофизиологию, общей чертой является хроническое системное воздействие измененного гомеостаза. Тонкая структура и функция периферических нервов, особенно чувствительных нейронов, уязвимы для метаболических изменений, вызванных этими системными расстройствами. Саркопения также ассоциирована с метаболическими нарушениями. Данная патология встречается у 10,6% пациентов с СД [12]. Как показал недавно проведенный метаанализ, имеется значительная связь между ДПН и саркопенией. Объединенное отношение шансов (ОШ) составляет 1,62 (95% ДИ 1,30–2,02) [13].

### Патофизиология диабетической полинейропатии

Патогенез ДПН – сложное взаимодействие таких факторов, как метаболические процессы, иммунная система, образ жизни и генетическая обусловленность, способствующее повсеместным пагубным модификациям сигнальных путей, что приводит к повреждению нервов [14].

Прогрессирование ДПН включает в себя поражение терминальных сенсорных аксонов на периферии с относительной сохранностью перикарионов (тел клеток).



Патогенез диабетической полинейропатии



Модель вовлечения в патологический процесс по типу «носков и перчаток» отражает повреждение сначала самых длинных сенсорных аксонов, например потерю эпидермальных аксонов дистальных отделов ног, предшествующую потере аксонов проксимальных отделов. По этой причине ДПН считается зависимой от роста человека.

Значительное количество экспериментальных данных подтверждают мнение о том, что весь нейрон – от перикариона до терминальных участков аксона служит мишенью для СД [15].

Основными драйверами патогенеза ДПН являются гипергликемия, гиперлипидемия и нарушение передачи сигналов инсулина, что приводит к реализации множества ниже лежащих метаболических механизмов.

Наиболее изученная патогенная среда – избыточная концентрация глюкозы, которая вызывает гиперактивность полиолового, гликирующего, протеинкиназного С (ПКС), поли(АДФ-рибоза)-полимеразного и гексозаминового путей. Все эти механизмы приводят к развитию оксидативного стресса и одновременному повреждению нервов и микрососудов (рисунок) [16].

Реакция с альдозоредуктазой восстанавливает глюкозу с образованием спиртов, в первую очередь сорбитола, и является первой стадией получения полиолов. Эта реакция требует превращения никотинамидадениндинуклеотида + водорода (Н) (НАДН) в никотинамидадениндинуклеотид (НАД<sup>+</sup>).

При плохом гликемическом контроле наблюдается чрезмерная активация пути, что приводит к увеличению сорбитола и снижению НАДН. Это связано со снижением мио-инозитола, необходимого для функционирования и развития периферических нервов. При сокращении уровня мио-инозитола преобразуется меньше фосфоинозотида, молекулы, связанной с выживанием клеток, пролиферацией, везикулярной передачей сигналов и метаболизмом глюкозы. В результате изменяется содержание ПКС, которая влияет на натрий-калиевую АТФазу (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазу), фермент, тесно связанный с нервной проводимостью. Накопление иона натрия (Na<sup>+</sup>) вследствие дисфункции Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы приводит к отеку аксонов. Кроме того, повышенный уровень сорбитола и сниженный уровень НАДН ассоциируются с уменьшением уровня глутамата, повышением уровня активных форм кислорода (АФК) и клеточной осмолярности. Как следствие, возникают осмотический стресс, стресс эндоплазматического ретикулума и оксидативный стресс, что в сочетании со сниженной продукцией аденозинтрифосфата (АТФ) вызывает повреждение митохондрий и ДНК, снижение кровоснабжения нервов, ускоряя апоптоз. Митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase – MAPK) – фермент, участвующий как в защитных, так и в апоптотических путях и связанный с альдозоредуктазой и оксидативным стрессом и патогенезом ДПН [17]. Окислительное повреждение вызвано высокой продукцией АФК в отсутствие адекватной антиоксидантной защиты.

В результате избыточного гликирования конечные продукты гликирования (КПГ) могут образовываться

в различных клетках (сердца, легких, почек и печени). Развитие ДПН связано с их продукцией в аксонах (как миелинизированных, так и немиелинизированных), перичитах, эндотелиальных и шванновских клетках. КПГ также взаимодействуют с нейрофиламентами и микротрубочками в нервах, что может препятствовать аксональному транспорту, а также приводить к локальной демиелинизации. КПГ ограничивают нейрональный кровоток за счет увеличения проницаемости сосудов, ингибирования вазодилатации за счет интерференции оксида азота (NO), вызывая высвобождение цитокинов и усиление оксидативного стресса. КПГ взаимодействуют с рецепторами КПГ, изменяя сигналы ядерного фактора каппа В (NF-κB), который контролирует несколько воспалительных путей, что приводит к нейродегенерации и утрате способности к регенерации. Кроме того, стимуляция ПКС при гипергликемии связана с сосудистыми модификациями, такими как изменение в структуре эндотелия и внеклеточного матрикса, вазоконстрикция, пролиферация клеток, ангиогенез, активация цитокинов. Интересно, что КПГ стимулируют ПКС в мезангиальных и скелетных мышечных клетках, но эта связь еще не изучена.

Поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP) опосредует приток свободных радикалов, оксидантов, АФК и активных форм азота в нейроны. В результате взаимодействия NO и супероксида образуется пероксинитрит, который вызывает повреждение ДНК и активирует PARP, фермент репарации ДНК. Чрезмерная активация PARP истощает энергетические ресурсы, о чем свидетельствуют более низкие уровни НАД<sup>+</sup> и АТФ, снижает нервную проводимость. Это еще больше усиливает оксидативный и нитрозативный стрессы, повреждение митохондрий, а также апоптоз. По-видимому, PARP также сверхэкспрессирован в микрососудах и может вызывать аналогичный процесс истощения энергии. PARP способен нанести дополнительный ущерб, активируя пути MAPK, гликирования и ПКС, а также влияя на факторы транскрипции и экспрессию генов.

Гипергликемия повышает уровень фруктозо-6-фосфата, таким образом изменяя гексозаминовый путь. Фруктозо-6-фосфат и глутамин реагируют с образованием глюкозамин-6-фосфата, который напрямую может вызывать оксидативный стресс и приводить к повреждению митохондрий и апоптозу. В конечном итоге образуется уридиндифосфат N-ацетилглюкозамин, который в норме служит субстратом для синтеза протеогликанов, однако при ДПН частично неправильно направляется на факторы транскрипции, такие как Sp1. Фактор Sp1 регулирует уровни инсулина и липидов, а также экспрессию трансформирующего фактора роста β1 и ингибитора активатора плазминогена 1 и участвует в развитии воспаления, повреждении ДНК и апоптозе [16, 18].

В контексте СД 1 и 2 типов гипергликемия вносит значительный вклад в повреждение нейронов.

Однако резистентность периферической нейропатии только к строгому гликемическому контролю при СД 2 типа привела к определению роли воспаления и дислипидемии.





Передача сигналов инсулина остается важным фактором с различными эффектами при СД 1 и 2 типов. Недавно были достигнуты успехи в понимании нейропатии при хронической болезни почек, в связи с чем высказано предположение, что долгосрочная дисрегуляция калия может играть роль в развитии этого состояния.

Строгий контроль уровня глюкозы при СД 2 типа в отличие от такового при СД 1 типа лишь незначительно влияет на исходы периферической нейропатии [19], что ставит под сомнение его возможности модифицировать течение заболевания.

В молекулярных исследованиях выявлено влияние различных липидов на функцию нейронов [20, 21]. Перегрузка субстратом в ответ на дислипидемию при СД способствует активации нескольких путей повреждения клеток. Катаболизм избытка неэстерифицированных жирных кислот приводит к накоплению ацетил-коэнзима А, питающего уже напряженный цикл трикарбоновых кислот, а также к образованию токсичных дезоксисфинголипидов [20]. Накопление липопротеинов низкой плотности активирует каскад передачи сигналов через ряд рецепторов, включая толл-подобный рецептор 4 и рецепторы КПП, что вызывает образование АФК [22]. Эти провоспалительные сигналы обуславливают воспалительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума и повреждение ДНК. Конвергенция гипергликемических и дислипидемических клеточных путей к оксидативному стрессу и митохондриальному повреждению может представлять собой цель терапевтического вмешательства.

Клетки имеют различные системы защиты для предотвращения или устранения перепроизводства АФК, которые включают антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутазы, глутатион и каталаза. Супероксиддисмутазы участвуют в удалении супероксидного радикала, способствуя его превращению в  $H_2O_2$ , в то время как глутатион детоксифицирует  $H_2O_2$  и перекиси липидов [23]. Каталаза ускоряет разложение  $H_2O_2$  на воду и молекулярный кислород. Избыток глюкозы может нарушать работу антиоксидантной защиты, что влияет на действие ферментов антиоксидантного каскада при СД [24].

Оксидативный стресс является триггером воспаления при СД за счет активации факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B), которые влияют на секрецию провоспалительных цитокинов.

Таким образом, в основе развития ДПН лежит повреждение нейрона в результате метаболических, воспалительных и микрососудистых изменений, носящих системный характер.

ДПН обычно характеризуется дисфункцией миелинизированных и немиелинизированных периферических нейронов.

Болевая ДПН связана с дисфункцией преимущественно мелких тонких миелинизированных А $\delta$ -волокон и немиелинизированных С-волокон, тогда как безболевая ДПН – с дисфункцией преимущественно крупных миелинизированных А-волокон. Нередко встречается смешанная потеря мелких и крупных волокон [25].

Микрососудистые изменения могут возникать как при болевой, так и при безболевой ДПН, однако дисфункция микрососудистого кровотока связана с болью [26].

Миелиновая оболочка разрушается на ранних стадиях ДПН.

Так, в образцах икроножного нерва пациентов с минимальными неврологическими проявлениями в начале исследования и через девять лет выявлены межзловые изменения, сегментарная демиелинизация и ремиелинизация. Однако при последующем наблюдении не обнаружена дегенерация аксонов. Это указывает на то, что аксоны становятся мишелированными волокнами из тех же образцов показали одновременную дегенерацию и регенерацию. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эти изменения, а также изменения тонких миелинизированных А $\delta$ -волокон происходят до изменений в крупных миелинизированных А-волоконках. R.A. Malik и соавт. представили важную информацию о патогенезе ДПН [27], в частности в отношении функции шванновских клеток. Дальнейшие исследования на культурах шванновских клеток и животных моделях показали, что в гипергликемическом состоянии шванновские клетки продуцируют меньше нейротрофических факторов и подвергаются апоптозу [28, 29]. Эти изменения независимым образом могут способствовать потере аксонов [15, 30].

Сравнение образцов икроножного нерва в группе СД и контрольной группе показало значительные различия в белках цитоскелета.

Нарушение аксонального транспорта и сигналинга – еще один важный патологический элемент при СД, который связан с изменениями в цитоскелете и молекулярных моторных белках, нарушением митохондриального транспорта и нейровоспалением. Аксональный транспорт имеет решающее значение для поддержания гомеостаза нейронов, являясь основным путем связи между телом нейрона и синапсом. Благодаря аксональному транспорту синапс снабжается веществами, необходимыми для нейротрансмиссии и синтезируемыми в теле клетки.

Синаптическую дисфункцию, отмечаемую при СД, связывают и с нарушением аксонального транспорта. Митохондрии также транспортируются по аксонам для обеспечения локальных энергетических потребностей. Кроме того, аксональный транспорт обеспечивает адекватный ответ нейронов на дистальные трофические и стрессовые сигналы.

Таким образом, любой дефект аксонального транспорта может привести к клеточной дисфункции и дегенерации.

При СД в нейронах сетчатки сокращается аксональный транспорт. Нарушение аксонального транспорта является ранним признаком при СД. Оно может способствовать развитию и прогрессированию диабетических осложнений, таких как диабетическая нейропатия, ретинопатия и поражение вещества головного мозга [31].



## Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия – частое осложнение СД. Исторически она считалась микроангиопатическим заболеванием. В настоящее время парадигма смещается в сторону более комплексного взгляда на диабетическую болезнь сетчатки как на тканеспецифическое нервно-сосудистое осложнение, при котором повышенная концентрация глюкозы вызывает не только повреждение микрососудов и ишемию, но и внутриретиальное воспаление и дегенерацию нейронов [32]. Последние данные свидетельствуют о том, что диабетическая ретинопатия является результатом глобальной дисфункции нейроваскулярной единицы. Активация глиальных клеток и дегенерация нейронов признаны связными патогенеза, которые сочетаются с микрососудистыми изменениями [33, 34]. Внутренняя микроциркуляторная сеть сетчатки лишена вегетативной иннервации, а расширение сосудов обеспечивается глиально-опосредованными ауторегуляторными сигналами от нейронов. В ряде исследований показано, что этот механизм нейроваскулярной связи нарушается уже на ранних стадиях диабетической ретинопатии [35]. Термин «диабетическая болезнь сетчатки» был предложен для обозначения этих патологических нейрососудистых изменений при СД [36].

## Связь сахарного диабета с изменениями центральной нервной системы

Связь между СД и изменениями центральной нервной системы (ЦНС) хорошо известна.

СД ассоциируется с 1,5-кратным увеличением риска развития деменции [37].

В нейровизуализационных исследованиях установлено, что у лиц с ДПН могут иметь место дополнительные структурные и функциональные нарушения ЦНС. Кроме того, продемонстрированы различия между пациентами с безболевыми и болевыми формами ДПН [38]. При ДПН выявлены изменения спинного мозга, ствола мозга, таламуса, соматосенсорной коры.

В 2022 г. S. Smith и соавт. высказали мнение о том, что определение ДПН должно быть пересмотрено с учетом изменений ЦНС и что следует отказаться от общепринятого термина «диабетическая периферическая нейропатия» [16].

Подобные суждения дискуссионны, однако они отражают большой объем новых знаний в области поражения ЦНС при СД.

## Диагностика

Диагноз ДПН в первую очередь основывается на клинической оценке, которая включает в себя подробный сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, определение неврологического статуса.

Диагностика ДПН не всегда проста и очевидна. Во многих случаях патология протекает асимптомно.

Нужно признать, что существующие диагностические методы для выявления и мониторинга ДПН имеют значительные ограничения, в основном из-за их высокой субъективности, инвазивности и недостаточной повторяемости.

Электронейромиографическое исследование – одно из составляющих оценки ДПН, особенно с учетом variabilityности симптомов и их прогрессирования. Электронейромиография при ДПН стандартизирована и широко применяется в клинической практике, однако она неинформативна при нейропатии тонких волокон.

Золотым стандартом диагностики тонковолокнистой нейропатии является биопсия кожи с количественной оценкой плотности внутриэпидермальных нервных волокон, но из-за инвазивности и малодоступности она проводится крайне редко.

Конфокальная микроскопия роговицы – неинвазивный метод офтальмологического осмотра, сравнимый с биопсией кожи при диагностике ДПН [39]. Она позволяет *in vivo* исследовать все слои роговицы, включая суббазальное нервное сплетение, которое представляет собой часть периферической нервной системы. В частности, от глазной ветви тройничного нерва отходят роговичные нервы, содержащие миелинизированные Аδ-волокна, которые теряют свою миелиновую оболочку в 1 мм от лимба, чтобы гарантировать прозрачность роговицы, и немиелинизированные С-волокна. Данный метод является единственным для обнаружения коррелирующего с тяжестью ДПН повреждения суббазального нервного сплетения [40].

Ранняя диагностика ДПН у лиц с СД имеет большое значение для проведения эффективных целенаправленных мероприятий, позволяющих предотвратить развитие тяжелых осложнений.

## Диабетическая вегетативная (автономная) нейропатия

Основные клинические проявления диабетической вегетативной нейропатии включают тахикардию покоя, ортостатическую гипотензию, гастропарез, запор, диарею, недержание кала, эректильную дисфункцию, нейрогенный мочевой пузырь и судомоторную дисфункцию с повышенным или пониженным потоотделением, нераспознавание гипогликемии.

*Кардиальная автономная нейропатия* (КАН) связана с повышенным риском смерти независимо от наличия других сердечно-сосудистых факторов риска [41].

На ранних стадиях КАН может протекать бессимптомно и обнаруживаться только по снижению вариабельности сердечного ритма при глубоком дыхании. При прогрессировании КАН могут отмечаться тахикардия покоя и ортостатическая гипотензия.

Нарушения автономной регуляции достаточно широко распространены при СД.

Метаанализ, включавший 21 исследование с общим размером выборки 13 772 человека, показал, что распространенность ортостатической гипотензии при СД составляет 24% (95% ДИ 19–28). Среди потенциальных факторов риска указаны повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) (ОШ 1,13 (95% ДИ 1,07–1,20)), артериальная гипертензия (ОШ 1,02 (95% ДИ 1,01–1,02)) и диабетическая нефропатия (ОШ 2,37 (95% ДИ 1,76–3,19)). Ортостатическая гипотензия в свою оче-



редь связана с более высоким показателем общей смертности и сердечно-сосудистых событий [42].

*Барорефлексы* позволяют системе кровообращения приспосабливаться к меняющимся условиям жизни при сохранении артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений и объема крови в пределах узкого физиологического диапазона.

Барорецепторы встроены в стенки крупных артерий, вен и сердца. Они связаны с ядрами солитарного тракта, расположенного в стволе мозга, через блуждающий и языкоглоточный нервы и активируются при растяжении, когда АД и объем крови увеличиваются. Для противодействия повышению АД барорецепторы вызывают рефлекторное торможение эфферентных симпатических сигналов и расширение сосудов. Сопутствующая парасимпатическая активация синусоватриального узла замедляет частоту сердечных сокращений. И наоборот, при переходе в положение стоя барорецепторы разгружаются, что приводит к сужению сосудов и тахикардии с целью компенсировать падение АД. Ортостатическая гипотензия вызвана временным несоответствием между сердечным выбросом и периферическим сосудистым сопротивлением, которое в норме быстро восстанавливается. И артериальные, и сердечно-легочные барорецепторы ингибируют эфферентные симпатические нейроны, приводящие к расширению сосудов, но только артериальные барорецепторы влияют на частоту сердечных сокращений. Артериальные барорецепторы преимущественно нацелены на кровообращение внутренних органов, а сердечно-легочные – ингибируют высвобождение ренина и реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Активация барорецепторов также подавляет высвобождение вазопрессина [43]. Нарушение барорефлекса предсказывает сердечно-сосудистую смерть и особенно распространено при длительном течении СД.

У пациентов с СД 2 типа дисфункция барорефлекса обнаруживается достаточно рано [44].

Связь между СД 2 типа и сердечной недостаточностью хорошо известна. Однако у пациентов с СД 2 даже при небольшой длительности анамнеза часто может быть выявлено *нарушение толерантности к физической нагрузке* – маркер, имеющий прогностическое значение. В качестве патофизиологической основы рассматриваются четыре возможных интегрированных механизма, а именно миокардиогенный, миогенный, васкулогенный и нейрогенный. Когда нервный двигательный импульс посылается к скелетной мышце, параллельно импульс передается сердечно-сосудистым центрам в стволе мозга, чтобы увеличить сердечный выброс и АД за счет симпатической активации. Второй детерминантой повышения адренергического симпатического тонуса во время физической нагрузки является мышечный метаборецептор, который стимулируется механической и метаболической активностью мышц. Эти две системы дополнительно модулируются артериальными и сердечно-легочными барорефлексами, которые позволяют оптимально регулировать системные сердечно-сосудистые параметры для удовлетворения региональных метаболических потребностей

мышц. Во время упражнений системное периферическое сосудистое русло обычно подвергается симпатической адренергической вазоконстрикции для уменьшения притока крови к тканям, не выполняющим упражнения. В работающих мышцах это уравновешивается локальными сосудорасширяющими механизмами, которые позволяют мышечному кровотоку быстро приспосабливаться к региональным метаболическим потребностям.

При СД 2 типа наблюдается несколько дефектов в нервном контроле описанных выше реакций на физическую нагрузку [45].

*Желудочно-кишечные нейропатии* могут поражать любую часть желудочно-кишечного тракта. Гастропарез следует заподозрить у лиц с неустойчивым гликемическим контролем или симптомами верхних отделов желудочно-кишечного тракта без другой установленной причины. Исключение органических причин обструкции или язвенной болезни (с помощью эзофагогастродуоденоскопии или визуализации желудка с барием) необходимо до рассмотрения диагноза «гастропарез». Эталонным методом диагностики гастропареза является измерение опорожнения желудка с помощью сцинтиграфии перевариваемых твердых веществ с 15-минутными интервалами в течение 4 часов после приема пищи. Дыхательный тест может использоваться как альтернативный метод диагностики [46].

Острая гипергликемия задерживает эвакуацию из желудка у пациентов с СД.

В исследованиях DCCT и EDIC отсроченная эвакуация была связана с гипергликемией [47].

Влияние гликемического контроля на желудочно-кишечные симптомы при диабетическом гастропарезе малоизучено.

На фоне непрерывной подкожной инфузии инсулина и мониторинга уровня глюкозы оценивались клинические проявления у пациентов с СД и гастропарезом [48]. Через 24 недели у пациентов с исходно плохо контролируемым СД отмечены уменьшение тошноты/рвоты, раннего насыщения и вздутия живота, улучшение качества жизни и увеличение объема пищевых продуктов. Это исследование подтверждает безопасность, осуществимость и потенциальную пользу улучшения гликемического контроля при диабетическом гастропарезе [48].

В то же время установлено, что через шесть месяцев интенсивной терапии, приведшей к снижению уровня HbA1c с  $10,6 \pm 0,3$  до  $9,0 \pm 0,4\%$ , показатели эвакуации из желудка не изменились [49].

Диабетическая вегетативная невропатия также может обуславливать *мочеполовые расстройства*, включая сексуальную дисфункцию и дисфункцию мочевого пузыря.

У мужчин диабетическая вегетативная невропатия способна вызывать эректильную дисфункцию и/или ретроградную эякуляцию. Женская сексуальная дисфункция при СД проявляется снижением полового влечения, усилением боли во время полового акта, снижением полового возбуждения.



Симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей представлены недержанием мочи и дисфункцией мочевого пузыря (никтурия, частое мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию и слабая струя мочи).

Оценка функции мочевого пузыря должна проводиться у больных СД с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей, пиелонефритом, недержанием или пальпируемым мочевым пузырем [46].

*Нарушение заживления ран* – симптом, патогномичный для СД. В коже находится густая сеть сенсорных нервных афферентов и модуляторов, которые взаимодействуют с эпидермальными кератиноцитами и дермальными фибробластами в двух направлениях, чтобы обеспечить нормальное заживление ран.

Аномальные клеточные реакции, инфекция, иммунологическая и микрососудистая дисфункция и нейропатия вовлечены в патогенез нарушения заживления ран при СД [50].

### Дифференциальный диагноз

Диабетическая полинейропатия определяется на основании развития упомянутых выше симптомов и признаков у лиц с СД или предиабетом, при исключении других причин нейропатии [25].

Прежде чем будет установлен диагноз ДПН, необходима дифференциальная диагностика, особенно с учетом того, что существует множество других форм периферической нейропатии, которые могут имитировать ДПН или сочетаться с ней.

Тщательный сбор анамнеза может помочь выявить некоторые из этих состояний, включая злоупотребление алкоголем или другие токсические воздействия, новообразование с историей химиотерапии или амилоидоз. Кроме того, целесообразен скрининг на гипотиреоз.

Необходимо учитывать также возможную роль почечной недостаточности с уремией.

Дефицит витамина  $B_{12}$  является одним из наиболее распространенных имитаторов ДПН, обнаруживаемых у пациентов с СД 2 типа. Установлено, что до 30% больных СД 2 типа, принимающих метформин, могут иметь дефицит витамина  $B_{12}$  [51]. Таким образом, лабораторный скрининг уровня витамина  $B_{12}$  (в том числе метилмалоновая кислота с гомоцистеином или без него) рекомендуется не реже одного раза в год [2].

Эндокринологам и терапевтам следует помнить и о других причинах, которые диагностируются неврологом: например, воспалительная демиелинизирующая полинейропатия также может имитировать ДПН или сочетаться с ней, подозрение может вызвать внезапное начало и быстрое прогрессирование симптомов.

Необходимо подчеркнуть, что иммуноопосредованные нейропатии являются потенциально опасными для жизни состояниями с уровнем смертности до 13% и 6,6-кратным увеличением смертности от синдрома Гийена – Барре по сравнению с фоновой популяцией того же возраста [52].

Наконец, обнаруживается больше генетических форм полинейропатии и стали доступны новые методы лечения таких заболеваний, как транстриетиновая нейропатия.

### Профилактика и лечение

#### Профилактика

Стратегия профилактики ДПН включает фармакологические и нефармакологические вмешательства.

К нефармакологическим относят модификацию образа жизни, программы реабилитации, например тренировки на выносливость, силу, баланс, сенсомоторные тренировки, обучение и консультирование. Программы упражнений под наблюдением специалиста могут улучшить исходы ДПН [53].

К фармакологическим мерам профилактики относят сахароснижающую терапию. Однако, как известно, усиленный гликемический контроль существенно не снижает риск развития диабетической нейропатии при СД 2 типа [19]. К ограничениям строгого гликемического контроля как метода профилактики ДПН помимо традиционных опасений в отношении эпизодов гипогликемий относят другие побочные эффекты препаратов, а также нейропатию, вызванную лечением (болевая ятрогенная), и, возможно, другие острые нейропатии [54].

#### Лечение

Терапия ДПН включает в себя модификацию образа жизни, многофакторное вмешательство по поводу СД, а также симптоматическое лечение нейропатической боли и патогенетическое лечение.

*Мультимодальное лечение болевого синдрома* должно быть направлено не только на облегчение боли, но и на улучшение качества сна, подвижности и общего качества жизни. Полное купирование болевого синдрома при болевой ДПН не всегда возможно. Хорошим результатом считается уменьшение его выраженности на 50% по визуальной аналоговой шкале, а удовлетворительным – на 30%. После уменьшения интенсивности боли обычно достигается основная цель лечения – восстановление или улучшение функционирования пациента и его качества жизни.

*Болезнь-модифицирующая терапия.* Глубокое понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе ДПН, имеет решающее значение для поиска эффективных методов лечения. Альфа-липоевая кислота (АЛК), бенфотиамин, ацетил-L-карнитин и ряд других препаратов рассматриваются в качестве агентов, направленных на основные патогенетические механизмы ДПН. Из них наиболее значимые результаты получены в отношении АЛК, которая является естественным антиоксидантом, способным уменьшать оксидативный стресс, воздействовать как на невральную, так и на микрососудистый компоненты ДПН.

Основанная на патогенетических механизмах фармакотерапия ориентирована на нейропатический процесс, а не на симптоматическое обезболивание [55].

Получены экспериментальные и клинические данные об эффективности применения препаратов АЛК при поражении нервной системы.

Основанием для суждения об эффективности и безопасности АЛК при ДПН стали результаты двойных слепых рандомизированных клинических исследований ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, DEKAN, ORPIL, SYDNEY, SYDNEY II, NATHAN I и ряда метаанализов.



В частности, в исследовании NATHAN 1 через четыре года было показано, что прием 600 мг АЛК хорошо переносится и уменьшает позитивную неврологическую симптоматику и дефицит [56]. Кроме того, с учетом изложенных выше данных о широком спектре поражений организма при ДПН следует подчеркнуть, что эффекты АЛК доказаны и при автономной нейропатии [57, 58]. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что внутривенное введение АЛК в течение двух – четырех недель безопасно и позволяет значительно улучшить как скорость нервной проводимости, так и нейропатические симптомы [59].

Введение АЛК не только может привести к уменьшению клинических проявлений, но и является безопасным и переносимым вариантом лечения [60].

В настоящее время препараты АЛК широко используются при лечении ДПН.

Установлено, что АЛК ингибирует прогрессирование ДПН и может стимулировать регенерацию нервных волокон путем удаления АФК, регенерации эндогенных и экзогенных антиоксидантов, обновления окисленных белков, ингибирования NF-κB и регуляции транскрипции генов [61]. Необходимо подчеркнуть, что АЛК увеличивает уровень глутатиона, эндогенного антиоксиданта, участвующего в антиоксидантной защите, метаболизме питательных веществ и регуляции клеточных процессов [62]. Глутатион-зависимые ферменты, такие как глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза, являются антиоксидантными ферментами, ответственными за контроль АФК.

С оксидативным стрессом в ЦНС связывают и развитие характерных для СД когнитивных и эмоциональных расстройств.

АЛК повышает чувствительность тканей к инсулину, что может увеличить синтез серотонина и таким обра-

зом уменьшить проявления депрессии. В этой связи представляют интерес результаты исследования эффекта перорального приема АЛК в отношении ДПН с оценкой уровня депрессии у 148 пациентов с СД 2 типа [63]. Больные получали комбинированную терапию: гликлазид, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2, метформин и аналог глюкагоноподобного пептида 1. Пероральный прием 600 мг АЛК через четыре и восемь месяцев привел к статистически значимым результатам. При использовании в сочетании с традиционным лечением значительно снизились частота развития депрессий и проявления периферической нейропатии [63].

Клинические исследования АЛК демонстрируют положительные результаты, в том числе уменьшение боли при ДПН, а также асимметричного диметиларгинина. Кроме того, терапия АЛК ассоциируется с улучшением ряда параметров при оценке ретинопатии [64].

### Заключение

Поражение нервной системы при СД носит глобальный характер с вовлечением различных иннервируемых органов и тканей, поэтому не исчерпывается традиционными клиническими характеристиками.

В основе повреждения нейрона лежат системные метаболические, воспалительные и микрососудистые изменения.

Современная медицинская наука позволила существенно расширить представления о патогенетических механизмах ДПН.

Хорошо зарекомендовавшая себя болезнь-модифицирующая терапия ДПН демонстрирует эффекты, актуальные в свете новых знаний о процессах, происходящих в НС при сахарном диабете. 🌐

### Литература

1. IDF. Diabetes Atlas. 10<sup>th</sup> ed. 2021 // www.diabetesatlas.org.
2. Pop-Busui R, Ang L, Boulton A.J.M., et al. Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *ADA Clin. Compend.* 2022; 2022: 1–32.
3. Ziegler D., Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care.* 2008; 31 (3): 464–469.
4. Kirthi V, Perumbalath A, Brown E., et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open. Diabetes Res. Care.* 2021; 9 (1): e002040.
5. Alleman C.J., Westerhout K.Y., Hensen M., et al. Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: a review of the literature. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 109: 215–225.
6. Chiang J.C.B., Arnold R., Dhanapalaratnam R., et al. Current and emerging pharmacotherapeutic interventions for the treatment of peripheral nerve disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15 (5): 607.
7. Hicks C.W., Wang D., Matsushita K., et al. Peripheral neuropathy and all-cause and cardiovascular mortality in U.S. adults: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174: 167–174.
8. Антонова К.В., Лагода О.В. Диабетическая полиневропатия: от патогенеза к диагностике и лечению. *Нервные болезни.* 2022; 1: 12–21.
9. Boulton A.J.M., Vinik A.I., Arezzo J.C., et al. Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28 (4): 956–962.
10. Issar T., Tummanapalli S.S., Borire A.A., et al. Impact of the metabolic syndrome on peripheral nerve structure and function in type 2 diabetes. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28 (6): 2074–2082.
11. Callaghan B.C., Xia R., Reynolds E., et al. Association between metabolic syndrome components and polyneuropathy in an obese population. *JAMA Neurol.* 2016; 73 (12): 1468–1476.



12. Formiga F, Moreno-González R., Corsonello A., et al. Diabetes, sarcopenia and chronic kidney disease; the Screening for CKD among Older People across Europe (SCOPE) study. *BMC Geriatr.* 2022; 22 (1): 254.
13. Wannarong T, Sukpornchairak P, Naweera W., et al. Association between diabetic peripheral neuropathy and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2022; 22 (9): 785–789.
14. Bönhof G.J., Herder C., Strom A., et al. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (1): 153–192.
15. Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., et al. Diabetic neuropathy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019; 5 (1): 41.
16. Smith S., Normahani P., Lane T., et al. Pathogenesis of distal symmetrical polyneuropathy in diabetes. *Life (Basel).* 2022; 12 (7): 1074.
17. Dewanjee S., Das S., Das A.K., et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 833: 472–523.
18. National Centre for Biotechnology Information SP1 Sp1 Transcription Factor [Homo Sapiens (Human)]-Gene-NCBI // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6667>. Доступно 23.09.2022.
19. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 6: CD007543.
20. Callaghan B.C., Gallagher G., Fridman V., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia.* 2020; 63 (5): 891–897.
21. Stino A.M., Rumora A.E., Kim B., Feldman E.L. Evolving concepts on the role of dyslipidemia, bioenergetics, and inflammation in the pathogenesis and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2020; 25 (2): 76–84.
22. Eid S., Sas K.M., Abcouwer S.F., et al. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia.* 2019; 62 (9): 1539–1549.
23. Dworżański J., Strycharz-Dudziak M., Kliszczewska E., et al. Glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) activity in patients with diabetes mellitus type 2 infected with Epstein-Barr virus. *PLoS One.* 2020; 15 (3): e0230374.
24. Tang H., Li K., Zhang S., et al. Inhibitory effect of paeonol on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory response in human umbilical vein endothelial cells induced by high glucose and palmitic acid induced through regulating SIRT1/FOXO3a/NF-κB pathway. *J. Interferon Cytokine Res.* 2021; 41 (3): 111–124.
25. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017; 40 (1): 136–154.
26. Shillo P., Sloan G., Greig M., et al. Painful and painless diabetic neuropathies: what is the difference? *Curr. Diab. Rep.* 2019; 19 (6): 32.
27. Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G., et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia.* 2005; 48 (3): 578–585.
28. Liu Y.-P., Shao S.-J., Guo H.-D. Schwann cells apoptosis is induced by high glucose in diabetic peripheral neuropathy. *Life Sci.* 2020; 248: 117459.
29. Dey I., Midha N., Singh G., et al. Diabetic Schwann cells suffer from nerve growth factor and neurotrophin-3 underproduction and poor associability with axons. *Glia.* 2013; 61 (12): 1990–1999.
30. Naruse K. Schwann Cells as Crucial Players in Diabetic Neuropathy // *Myelin: Basic and Clinical Advances* / edit. K. Sango, J. Yamauchi, T. Ogata, K. Susuki. Singapore, 2019. P. 345–356.
31. Baptista F.I., Pinheiro H., Gomes C.A., Ambrósio A.F. Impairment of axonal transport in diabetes: focus on the putative mechanisms underlying peripheral and central neuropathies. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56 (3): 2202–2210.
32. Bianco L., Arrigo A., Aragona E., et al. Neuroinflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Front. Aging Neurosci.* 2022; 14: 937999.
33. Gardner T.W., Davila J.R. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017; 255 (1): 1–6.
34. Nian S., Lo A.C.Y., Mi Y., et al. Neurovascular unit in diabetic retinopathy: pathophysiological roles and potential therapeutical targets. *Eye Vis. (Lond.).* 2021; 8 (1): 15.
35. Bek T. Diameter changes of retinal vessels in diabetic retinopathy. *Curr. Diab. Rep.* 2017; 17 (10): 82.
36. Levine S.R., Sapieha P., Dutta S., et al. It is time for a moonshot to find "Cures" for diabetic retinal disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 2022; 90: 101051.
37. Cheng G., Huang C., Deng H., Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern. Med. J.* 2012; 42 (5): 484–491.
38. Selvarajah D., Wilkinson I.D., Davies J., et al. Central nervous system involvement in diabetic neuropathy. *Curr. Diab. Rep.* 2011; 11 (4): 310–322.
39. Chen X., Graham J., Dabbah M.A., et al. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density. *Diabetes Care.* 2015; 38 (6): 1138–1144.
40. Cosmo E., Midena G., Frizziero L., et al. Corneal confocal microscopy as a quantitative imaging biomarker of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (17): 5130.
41. Pop-Busui R., Cleary P.A., Braffett B.H., et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (4): 447–454.
42. Zhou Y., Ke S.J., Qiu X.P., Liu L.B. Prevalence, risk factors, and prognosis of orthostatic hypotension in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (36): e8004.
43. Kaufmann H., Norcliffe-Kaufmann L., Palma J.A. Baroreflex dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (2): 163–178.



44. Kück J.L., Bönhof G.J., Strom A., et al. Impairment in baroreflex sensitivity in recent-onset type 2 diabetes without progression over 5 years. *Diabetes*. 2020; 69 (5): 1011–1019.
45. Nesti L., Pugliese N.R., Sciuto P., Natali A. Type 2 diabetes and reduced exercise tolerance: a review of the literature through an integrated physiology approach. *Cardiovasc. Diabetol*. 2020; 19 (1): 134.
46. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B., Aroda V.R., et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S185–S194.
47. Bharucha A.E., Batey-Schaefer B., Cleary P.A., et al. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2015; 149 (2): 330–339.
48. Calles-Escandón J., Koch K.L., Hasler W.L., et al. Glucose sensor-augmented continuous subcutaneous insulin infusion in patients with diabetic gastroparesis: an open-label pilot prospective study. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0194759.
49. Bharucha A.E., Kudva Y., Basu A., et al. Relationship between glycemic control and gastric emptying in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 13 (3): 466–476.e1.
50. Nowak N.C., Menichella D.M., Miller R., Paller A.S. Cutaneous innervation in impaired diabetic wound healing. *Transl. Res*. 2021; 236: 87–108.
51. Khalaf K.M., Khudhair M.S., Ashor A.W. Vitamin B12 status and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Pak. Med. Assoc*. 2019; 69 (Suppl. 3): S40–S44.
52. Levison L.S., Thomsen R.W., Andersen H. Increased mortality following Guillain-Barré syndrome: a population-based cohort study. *Eur. J. Neurol*. 2022; 29 (4): 1145–1154.
53. Smith S., Normahani P., Lane T., et al. Prevention and management strategies for diabetic neuropathy. *Life (Basel)*. 2022; 12 (8): 1185.
54. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015; 138 (Pt. 1): 43–52.
55. Boulton A.J., Kempner P., Ametov A., Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2013; 29 (5): 327–333.
56. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011; 34 (9): 2054–2060.
57. Tankova T., Koev D., Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study). *Rom. J. Intern. Med*. 2004; 42 (2): 457–464.
58. Ziegler D., Schatz H., Cornrad F., et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN study). *Diabetes Care*. 1997; 20 (3): 369–373.
59. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur. J. Endocrinol*. 2012; 167 (4): 465–471.
60. Abubaker S.A., Alonazy A.M., Abdulrahman A. Effect of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy: a systematic review. *Cureus*. 2022; 14 (6): e25750.
61. Deng L., Du C., Song P., et al. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic wound healing. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2021; 2021: 8852759.
62. Vallianou N., Evangelopoulos A., Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy. *Rev. Diabet. Stud*. 2009; 6 (4): 230–236.
63. Karalis D.T., Karalis T., Karalis S., et al. The effect of alpha-lipoic acid on diabetic peripheral neuropathy and the upcoming depressive disorders of type ii diabetics. *Cureus*. 2021; 13 (1): e12773.
64. Jeffrey S., Samraj P.I., Raj B.S. The role of alpha-lipoic acid supplementation in the prevention of diabetes complications: a comprehensive review of clinical trials. *Curr. Diabetes Rev*. 2021; 17 (9): e011821190404.

## Diabetic Neuropathy As a Multisystem Process

K.V. Antonova, MD, PhD, M.M. Tanashyan, Corresponding member of the RASci., MD, PhD, Prof.

*Research Center of Neurology, Moscow*

Contact person: Ksenia V. Antonova, kseniya.antonova@mail.ru

*Diabetic polyneuropathy (DPN) is the frequent complication of diabetes mellitus (DM) with severe consequences with the progression and defeat of all body systems.*

*The article discusses risk factors, highlights in detail the issues of pathogenesis and new data concerning changes in axonal transport of neurons, as well as the clinical significance of this phenomenon. Given the characteristic of the lesion of myelinated and non-myelinated nerve fibers. Presented the modern data on multi-organ involvement in the general pathological process in the defeat of the nervous system, including baroreflex dysfunction, retinal damage in patients with DM, as well as changes associated with DPN from the central nervous system. Characterized the main clinical forms of diabetic neuropathies. Considered the little-covered aspects in relation to autonomous neuropathy. The emphasis is placed on screening methods that are insufficiently implemented in the wide clinical practice. Evaluated the therapeutic possibilities, including the possibilities of disease-modifying therapy.*

**Key words:** *diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, baroreflex, diabetic retinal disease, disease-modifying therapy*



# Гипотиреоз – новые аспекты диагностики и лечения

Н.М. Платонова, д.м.н.

Адрес для переписки: Надежда Михайловна Платонова, doc-platonova@inbox.ru

Для цитирования: Платонова Н.М. Гипотиреоз – новые аспекты диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (30): 38–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-30-38-45

*Гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний.*

*В статье представлены сведения о распространенности, этиологии, клинической картине гипотиреоза. Анализируются современные принципы диагностики дефицита тиреоидных гормонов и заместительной терапии левотироксином. В частности, в 2017 г. вышли в свет обновленные клинические рекомендации, в которых обсуждаются референсные значения тиреотропного гормона у беременных с акцентом на этнические особенности популяции. Данные рекомендации меняют критерии диагностики и показания для инициирования заместительной терапии левотироксином натрия при гипотиреозе у беременных. Рассматриваются также факторы, влияющие на всасываемость, безопасность препаратов, метаболизм тиреоидных гормонов и возможности улучшения эффективности заместительной гормональной терапии.*

**Ключевые слова:** гипотиреоз, заместительная гормональная терапия, лекарственные взаимодействия, лактазная недостаточность

## Введение

Гипотиреоз – клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

Известно, что гипотиреоз является одним из самых распространенных заболеваний эндокринной системы. Согласно данным различных исследований, встречаемость первичного гипотиреоза в популяции составляет 4,6–9,5% (0,2–2,0% приходится на манифестный (явный) гипотиреоз, 10,0–12,0% – на субклинический) [1, 2]. Так, в ходе Колорадского исследования установлено, что частота гипотиреоза увеличивается с возрастом и варьируется от 4 до 12% среди женщин и от 3 до 16% среди мужчин [3]. Частота новых случаев спонтанного гипотиреоза у женщин в среднем составляет 3,5 на 1000 в год, гипотиреоза в результате радикального лечения тиреотоксикоза – 0,6 на 1000 в год [1, 4].

В зависимости от причины гипотиреоз может быть первичным (вследствие патологии щитовидной железы) или вторичным (вследствие дефицита тиреотропного гормона (ТТГ)). У взрослых более 99% случаев приходится на первичный приобретенный гипотиреоз, возникающий как исход хро-

нического аутоиммунного тиреоидита, а также как исход оперативного лечения или терапии радиоактивным йодом. При деструктивных тиреоидитах (послеродовый, подострый, молчащий) может развиваться транзиторный гипотиреоз, который самолимитируется при естественном течении заболевания [5]. У взрослых крайне редко встречается вторичный гипотиреоз, основными причинами которого являются опухоли гипоталамо-гипофизарной области, а также состояния после оперативного и лучевого воздействия на гипоталамо-гипофизарную область. Первичный гипотиреоз в зависимости от степени тяжести подразделяется на субклинический и манифестный.

Субклинический (латентный) гипотиреоз сопровождается повышенным уровнем ТТГ при нормальном уровне тироксина (Т<sub>4</sub>) в отсутствие характерной клинической картины. Встречается у 10–20% населения.

Манифестный гипотиреоз сопровождается гиперсекрецией ТТГ при сниженном уровне Т<sub>4</sub> и типичными клиническими проявлениями гипотиреоза. При дефиците тиреоидных гормонов развиваются изменения во всех органах и системах, что определяет полисимптоматику и многообразие клинических





проявлений. Отсутствие специфических признаков, высокая распространенность симптомов, сходных с таковыми при гипотиреозе, но связанных с другими хроническими заболеваниями, а также отсутствие прямой зависимости между выраженностью симптомов и степенью дефицита тиреоидных гормонов (ТГ) являются основными проблемами клинической диагностики гипотиреоза. Соответственно для исключения гипотиреоза рекомендуется исследовать функцию щитовидной железы (исследование в крови уровня ТТГ и свободного Т4 (св. Т4)).

Согласно рекомендациям экспертов Американской тиреоидной ассоциации (American Thyroid Association – ATA) по лечению гипотиреоза 2014 г., целями заместительной терапии являются [6]:

- купирование симптомов и клинических проявлений гипотиреоза;
- поддержание нормальных уровней ТТГ и ТГ в крови;
- предупреждение передозировки (ятрогенный тиреотоксикоз), особенно у пациентов пожилого возраста.

Левотироксин натрия считается препаратом выбора для заместительной терапии гипотиреоза в силу эффективности, длительного опыта применения, высокой биодоступности, благоприятного профиля безопасности и простоты приема [7, 8].

Несмотря на простоту заместительной терапии, во многих случаях терапевтический ответ остается неудовлетворительным. Согласно результатам исследований, от 32,5 до 62,0% пациентов, получающих заместительную терапию, находятся в состоянии декомпенсации [3, 9, 10].

Это объясняется не только низкой комплаентностью пациентов, но и возможностью лекарственного взаимодействия. Как следствие, предъявляются все новые требования к безопасности, прогнозируемости эффектов и стандартизации левотироксина натрия [11].

### Диагностика

Клинические проявления гипотиреоза многообразны и хорошо известны. Однако диагностика патологии может представлять значительные трудности и быть несвоевременной из-за отсутствия специфических симптомов и сходства проявлений со многими психическими и соматическими болезнями, распространенными среди лиц старшей возрастной группы [12, 13]. Кроме того, нередко встречаются моносимптомные формы гипотиреоза, протекающие с доминированием симптоматики какой-то одной системы.

В настоящее время известны следующие маски гипотиреоза [14, 15]:

- ✓ терапевтические: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, желчнокаменная болезнь, хронический колит, гломерулонефрит;
- ✓ ревматологические: полиартрит, миокардит, полисерозит;
- ✓ гематологические: анемия нормо- и гипохромная;
- ✓ психоневрологические: депрессия, остеохондроз;
- ✓ гинекологические: синдром поликистозных яичников, менометроррагии, синдром галактореи-аменореи.

Окончательный диагноз «гипотиреоз» устанавливается после ряда лабораторных исследований. Достаточно определить сывороточные уровни ТТГ и св. Т4. При этом именно показатель ТТГ является наиболее чувствительным маркером первичного гипотиреоза [16]. Диагноз «манифестный гипотиреоз» устанавливают при повышении уровня ТТГ и снижении уровня св. Т4 менее референсного интервала, диагноз «субклинический гипотиреоз» – при увеличении уровня ТТГ и уровне св. Т4 в пределах референсного интервала. Для подтверждения стойкого субклинического гипотиреоза требуется повторное определение уровней ТТГ и св. Т4 через два-три месяца, поскольку в ряде случаев повышение ТТГ может быть транзиторным и вызвано перенесенной тяжелой нетиреоидной патологией, подострым, послеродовым или молчащим тиреоидитом, приемом лекарственных препаратов, в том числе амиодарона, лития карбоната, феноменом макро-ТТГ. При впервые выявленном повышении уровня ТТГ и нормальном уровне св. Т4 рекомендуется через два-три месяца повторно исследовать ТТГ и св. Т4, а также определить содержание антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) [1, 4].

В большинстве случаев субклинический гипотиреоз характеризуется небольшим повышением уровня ТТГ – менее 10 мЕд/л. На пациентов с субклиническим гипотиреозом и уровнем ТТГ > 10 мЕд/л приходится около 10%. При уровне ТТГ < 10 мЕд/л эутиреоз спонтанно восстанавливается в 20–50% случаев.

Для подтверждения аутоиммунного тиреоидита (наиболее частой причины гипотиреоза) требуется определение АТ-ТПО. Важно помнить, что повышение титра антитиреоидных антител не является показанием к заместительной терапии, когда нет лабораторных отклонений функции щитовидной железы [17–20].

На сегодняшний день в основе диагностики вторичного гипотиреоза лежит одновременное определение концентраций св. Т4 и ТТГ. Классическим лабораторным критерием диагностики вторичного гипотиреоза является сочетание низких концентраций ТТГ и св. Т4 в сыворотке крови [21]. Однако при вторичном гипотиреозе концентрация ТТГ может быть как низкой, так и нормальной и даже слегка повышенной. В этом случае определяемый ТТГ не обладает биологической активностью. Для диагностики заболевания предпочтительно исследование уровня св. Т4. Определение в крови концентрации общего Т4 нецелесообразно, так как она зависит от концентрации тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ).

В научном сообществе ведется активная дискуссия относительно диагностических референсных уровней и интерпретации результатов лабораторных тестов для оценки гормонального статуса во время беременности. Единого мнения о нормальных значениях и, следовательно, тактике ведения таких пациенток не выработано.



ТТГ первым реагирует на повышение активности щитовидной железы во время беременности. Уменьшается как нижняя (приблизительно на 0,1–0,2 мЕд/л), так и верхняя (приблизительно на 0,5–1,0 мЕд/л) граница материнского ТТГ относительно стандартных границ [22].

Наибольшее снижение ТТГ в сыворотке крови наблюдается в первом триместре из-за непосредственной стимуляции плацентарным человеческим хорионическим гонадотропином рецептора ТТГ, что напрямую увеличивает продукцию гормонов щитовидной железой. По мере прогрессирования беременности уровень ТТГ постепенно повышается и достигает максимума в третьем триместре, но в основном остается ниже, чем у небеременных.

Экспертами АТА было принято, что референсные интервалы для ТТГ во время беременности должны быть сужены за счет верхнего показателя, и предложены следующие триместр-специфические референсные значения:

- первый триместр – от 0,1 до 2,5 мЕд/л;
- второй триместр – от 0,2 до 3,0 мЕд/л;
- третий триместр – от 0,3 до 3,0 мЕд/л.

Европейские рекомендации по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности 2012 г. демонстрируют согласие экспертного сообщества относительно снижения верхних границ триместр-специфических референсных значений ТТГ у беременных [23, 24]. По настоящее время именно эти диапазоны используются отечественными клиницистами для оценки функции щитовидной железы и как целевые при проведении заместительной терапии гипотиреоза у беременных.

В 2017 г. вышли в свет обновленные рекомендации АТА, в которых пересмотрены референсные значения ТТГ у беременных. Скрининговое определение уровня ТТГ у беременных, ставшее основой для использования контрольных диапазонов ТТГ, было проведено в Соединенных Штатах Америки и странах Европы. Достоверно установлено, что относительно низкий уровень ТТГ при беременности в целом характерен для всех популяций, однако степень снижения значительно варьируется между расовыми и этническими группами. Исследования последних лет среди беременных, проживающих в Азии, Индии и некоторых странах Европы, продемонстрировали существенную географическую неоднородность в отношении интенсивности падения уровня ТТГ в первом триместре и преобладание слабого снижения верхних значений [25, 26]. Аналогичные данные были получены в отношении беременных в Корее – умеренное снижение ТТГ в первом триместре на 0,5–1,0 мЕд/л [27]. Недавнее исследование, проведенное с участием 4800 беременных в Китае, показало, что уменьшение в контрольном диапазоне ТТГ произошло на 7–12-й неделе, однако верхний предел был снижен несущественно – с 5,31 до 4,34 мЕд/л [24].

Большинством исследовательских групп признается ограниченная практическая значимость применяемых в настоящее время триместр-спе-

цифических диапазонов ТТГ, поскольку они были рассчитаны для популяций с адекватным потреблением йода, а в выборку включались женщины без тиреоидных антител. Поэтому становится очевидной актуальность проведения национальных исследований с целью установления популяционных референсных значений.

## Современные принципы лечения

Гипотиреоз – первое эндокринное заболевание, при котором стала использоваться заместительная терапия, обеспечивающая возмещение дефицита ТГ. За несколько недель ее применения кардинально меняются не только внешность пациентов, их самочувствие, но и поведение, умственные способности, физическая активность.

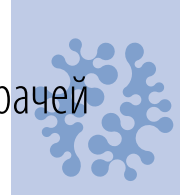
Лечение заболевания является пожизненным. Исключение составляет гипотиреоз, вызванный введением препаратов или веществ, блокирующих выработку ТГ (препараты лития, амиодарон, тиростатики).

После того как стало известно об особенностях метаболизма ТГ, а именно: что основное количество трийодтиронина (Т3) образуется на периферии из Т4, синтетический Т4 (левотироксин) благодаря свойствам депо и превращению в соответствии с индивидуальной потребностью в метаболически более активный Т3 стал препаратом выбора.

Препаратом выбора для заместительной терапии гипотиреоза является синтетический тироксин (натриевая соль тироксина), полностью идентичный тироксину, продуцируемому щитовидной железой.

Т4 – основной гормон, секретлируемый щитовидной железой. В периферических тканях Т4 дейодируется с образованием Т3, посредством которого реализуются эффекты тиреоидных гормонов. Желудочно-кишечная абсорбция левотироксина натрия в таблетках составляет 70–80% у здоровых взрослых при приеме натощак [24]. Длительный (приблизительно семь дней) период полувыведения позволяет принимать препарат один раз в день и обеспечивает поддержание стабильного уровня как Т4, так и Т3 в крови [24]. При приеме препарата левотироксина натрия натощак пик уровней Т4 и св. Т4 в крови достигается через 4 часа. Уровни Т4 и ТТГ стабилизируются через шесть недель от начала терапии или изменения дозы [28]. На фоне монотерапии левотироксином натрия при нормальных уровнях ТТГ и Т3 в сыворотке крови отмечается повышение уровня Т4 [29]. Соответственно нормальные уровни Т4 и ТТГ сопровождаются более низкими значениями Т3, чем у здоровых лиц, иногда даже ниже референсного диапазона.

Целями заместительной терапии левотироксином натрия при первичном гипотиреозе являются достижение и поддержание состояния эутиреоза, что определяется нормальными значениями ТТГ и Т4 в сыворотке крови [1, 3]. Состояние эутиреоза определяется как нормализация показателей действия гормонов щитовидной железы и отсутствие или регресс симптомов и клинических признаков гипотиреоза.



Основные фармакологические характеристики препарата ТГ представлены в табл. 1.

Тиреоидные гормоны хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте (более 80%). Однако следует учитывать, что абсорбция может повышаться при голодании и, наоборот, значительно снижаться при смешивании с пищей. Многие продукты питания, особенно пищевые волокна, препятствуют полноценному всасыванию Т4 и Т3. В связи с этим дозу препаратов, содержащих эти гормоны, рекомендуют принимать однократно в одно и то же время (обычно утром) за 30–40 минут до еды и как минимум с интервалом 4 часа до или после приема некоторых препаратов или витаминов. С возрастом абсорбция Т4 и Т3 снижается.

При поступлении в организм основная масса ТГ связывается с белками-переносчиками, образуя своего рода гормональное депо. Около 75% Т4 связывается с тироксинсвязывающим глобулином, 15–20% – с тироксинсвязывающим преальбумином, 5% – с альбумином. Т3 преимущественно связывается с ТСГ. Поскольку Т3 в отличие от Т4 обладает меньшим сродством с белками-переносчиками, процент его свободной формы значительно выше (0,04 и 0,40% соответственно). Поэтому Т3 раньше начинает действовать и меньшее время сохраняется в организме, чем Т4. Несмотря на то что лишь малая доля тиреоидных гормонов является свободной, именно она играет физиологическую роль, так как только не связанные с белками Т3 и Т4 способны проникать внутрь клетки и взаимодействовать со специфическими рецепторами [16, 30].

Свободные и связанные гормоны находятся в состоянии динамического равновесия. Степень сродства транспортных белков изменяется в зависимости от концентрации в крови св. Т3 и св. Т4.

Как было сказано ранее, в периферических тканях происходит конверсия Т4 в Т3, активность которого в три – пять раз выше. В связи с этим монотерапия левотироксином способна полностью обеспечить организм необходимым количеством ТГ. На ее фоне концентрация Т3 в плазме крови постепенно увеличивается в течение нескольких недель.

Установлено, что свои биологические эффекты тироксин реализует в организме только тогда, когда он находится в не связанной с транспортными белками форме. Этим во многом определяется возможность введения необходимых терапевтических доз левотироксина в организм. При различной скорости всасывания левотироксина в желудочно-кишечном тракте формирование оптимальной дозы св. Т4 будет зависеть от возможностей печени синтезировать транспортные белки-переносчики – тироксинсвязывающий глобулин, тироксинсвязывающий преальбумин и альбумин.

Показано также существенное влияние на резорбцию левотироксина в желудочно-кишечном тракте вспомогательных веществ, которые могут изменять его фармакодинамику [31].

Таблица 1. Фармакокинетика левотироксина

Параметры	L-T4	L-T3
Степень всасывания	70–80%	90–100%
Пик всасывания	Спустя 5–6 часов	Спустя 2–3 часа
Период биологического полураспада	6–7 дней	1 день
Латентный период (с момента приема до начала действия)	3–5 дней	8–12 часов
Максимум действия	10–12 дней	2–3 дня

Отсутствие лактозы в составе вспомогательных веществ обеспечивает не только оптимальное всасывание, но и отсутствие нежелательных явлений у лиц с лактазной недостаточностью.

При производстве препаратов используются вспомогательные вещества. Это многочисленная группа веществ органической и неорганической природы, которые необходимы для придания препарату соответствующей формы и объема. Биологическая роль вспомогательных веществ заключается в том, что они могут оказывать существенное влияние на биодоступность и стабильность действующих веществ и, следовательно, на качественные их характеристики и эффективность.

Например, одним из часто используемых вспомогательных веществ в лекарственных средствах, предназначенных для применения у детей и взрослых, является лактоза – олигосахарид, входящий в состав молока практически всех млекопитающих, в том числе человека. Установлено, что у 75% населения имеет место гиполактаземия разной степени тяжести. При этом снижение активности фермента определяется генетически и в большой степени определяется этнической принадлежностью. Так, в странах Европы ее частота варьируется от 3 до 40%. Дефицит лактазы, принимающей участие в расщеплении лактозы в тонком кишечнике, может быть первичным (наследственным) и вторичным (обусловленным заболеванием тонкой кишки).

Основным клиническим проявлением недостаточности лактазы является броидильная диспепсия: через некоторое время после употребления молочных продуктов возникают вздутие и урчание в животе, понос и другие малоприятные симптомы. Выраженность клинической симптоматики широко варьируется, так как она обусловлена различным уровнем снижения фермента, биоценоза кишечника, а также объемом поступающей в организм лактозы.

Поступление лактозы в организм с таблетированными препаратами может быть существенным и способствовать развитию клинических симптомов лактазной недостаточности, особенно у лиц пожилого возраста, страдающих несколькими заболеваниями и получающих многокомпонентную терапию.

Тактика лечения и профилактики дефицита лактазы – исключение из питания молочного сахара.

Аналогичные ситуации могут встречаться при использовании других вспомогательных веществ. По-



этому врачи и пациенты должны быть осведомлены об их наличии во всех принимаемых лекарственных средствах.

Трудности с выбором препаратов пациентам с гипопаратиреозом обусловлены тем, что содержание вспомогательных веществ, как правило, не указывается в медицинских справочниках и далеко не всегда приводится в инструкциях по медицинскому применению препаратов.

С целью улучшения переносимости и повышения безопасности своих препаратов многие производители тироксина стали исключать ряд компонентов из вспомогательных веществ, в частности лактозу. Безлактозные препараты позволяют минимизировать риск непереносимости лечения, а также повысить комплаентность пациентов.

Как показали Н. Patel и соавт., замена лактозы на другие вспомогательные вещества способствовала повышению стабильности левотироксина, увеличению времени активности действующего вещества при хранении, что особенно важно при выборе заместительной терапии во время беременности [32].

Другим важным преимуществом безлактозной формы левотироксина является более длительное по сравнению с другими формами, содержащими лактозу, сохранение активности действующего вещества. Известно, что стабильность левотироксина нарушается в присутствии лактозы.

Н. Patel и соавт. также сравнили влияние двух наполнителей – двухосновного фосфата кальция и лактозы на стабильность левотироксина в условиях искусственного старения. У препарата, содержащего лактозу, быстрее снижалась активность, чем у препарата, изготовленного с использованием двухосновного фосфата кальция, – на 30 против 15% за шесть месяцев. Таблетированные формы, в состав которых входила лактоза, перестали удовлетворять требованиям Фармакопеи США уже через три месяца хранения при температуре 40 °С и относительной влажности 75% [33].

Таким образом, исключение лактозы из состава препаратов гормонов щитовидной железы представля-

ется крайне важным с учетом того, что пожизненную заместительную терапию этими препаратами получают миллионы пациентов с гипотиреозом.

Начальная доза препарата и время достижения полной заместительной дозы определяются индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, сопутствующей патологии, особенно сердечной.

При подборе индивидуальной дозы левотироксина (принимается утром натощак) ориентируются на клиническую картину и уровень ТТГ в крови. Последней целесообразно исследовать не ранее чем через шесть – восемь недель после назначения полной дозы препарата.

Единственным объективным критерием адекватности заместительной терапии при первичном гипотиреозе считается уровень ТТГ. Так, рекомендуется достижение и поддержание его в пределах 0,4–4,0 мМЕ/л.

Целью заместительной терапии центрального гипотиреоза является поддержание св. Т4 на уровне верхней трети нормальных значений.

Начиная терапию с малых доз (для женщин ориентировочно 50–75 мкг/сут, для мужчин – 75–100 мкг/сут) и постепенно увеличивая их, у большинства больных гипотиреозом без сердечно-сосудистой патологии и моложе 55–60 лет состояние можно компенсировать назначением левотироксина в дозе 1,6–1,8 мкг/кг. У тучных пациентов дозу препарата лучше рассчитывать исходя из идеальной массы тела.

Осторожность нужно проявлять у пациентов с сердечной патологией. Применение минимальных стартовых доз (12,5–25 мкг/сут), увеличение периода адаптации к терапии (повышение дозы с интервалом четыре – восемь недель) и контроль с помощью электрокардиографии обеспечивают безопасность в отношении развития аритмии, стенокардии, явлений сердечной недостаточности.

Наиболее часто врачи сталкиваются с назначением препаратов, содержащих кальций карбонат, железа сульфат и алюминия гидроксид, которые могут существенно воздействовать на динамику уровня ТТГ (табл. 2).

**Таблица 2. Влияние лекарственных средств на функцию щитовидной железы**

Препараты	Влияние на функцию щитовидной железы
Рентгеноконтрастные вещества, йодсодержащие препараты	Индукция гипотиреоза за счет ингибирования секреции и синтеза ТТ, йодиндуцированный тиреотоксикоз
Глюкокортикостероиды	Снижают конверсию Т4 и Т3, подавляют продукцию ТТГ гипофизом
Препараты лития	Подавляют секрецию Т4 и Т3, снижают конверсию Т4 и Т3
Бета-адреноблокаторы	Снижают конверсию Т4 и Т3
Салицилаты	Нарушают захват йода тиреоцитами, вытесняют Т3 и Т4 из связи с белками плазмы
Фуросемид	Вытесняет Т4 и Т3 из связи с белками плазмы
Гепарин	Вытесняет Т4 и Т3 из связи с белками плазмы, подавляет поступление Т4 в клетки



В одной из работ при одновременном приеме препарата, в состав которого входил железа сульфат в дозе 300 мг, и левотироксина натрия через 12 недель отмечено повышение уровня ТТГ с 1,6 до 5,5 мЕд/л. При соблюдении минимального рекомендуемого интервала (4 часа) выраженной динамики не наблюдалось. Аналогичные результаты были получены и при изучении влияния одновременного приема препаратов, содержащих кальция карбонат, и левотироксина натрия. В исследование были включены пациенты с компенсированным гипотиреозом, которым был назначен препарат, в состав которого входили кальция карбонат в дозе 1200 мг и одновременно левотироксин натрия. При добавлении препарата, содержащего кальция карбонат, отмечалось значимое повышение уровня ТТГ. После его отмены уровень ТТГ восстанавливался до исходного. У 20% пациентов уровень ТТГ поднялся выше верхней границы референсного диапазона. У взрослых прием препаратов, содержащих кальция карбонат, кальция ацетат, снижал абсорбцию левотироксина натрия на 20% [34].

Небольшой терапевтический диапазон левотироксина натрия требует тщательного подбора дозы. Она может варьироваться в зависимости от этиологии гипотиреоза, массы тела пациента, наличия сопутствующих заболеваний и приема других лекарственных препаратов.

Передозировка левотироксином натрия с развитием медикаментозного тиреотоксикоза является фактором риска развития фибрилляции предсердий [35] и остеопороза у женщин в период постменопаузы [36].

Недостаточность дозы левотироксина натрия сопровождается симптомами и проявлениями гипотиреоза.

Общепринятым считается назначение полной заместительной дозы исходя из массы тела пациентам молодого и среднего возраста. Пациентам старшего возраста и с сопутствующей сердечной патологией лечение рекомендуется начинать с небольших доз, с последующим их повышением под контролем ТТГ. Когда речь идет о гипотиреозе, развивающемся после оперативного удаления щитовидной железы, то есть исходно у пациентов был эутиреоз, а возможно и тиреотоксикоз, полная заместительная доза левотироксина натрия должна назначаться сразу после операции. Сходная ситуация будет и при отмене супрессивной терапии с целью проведения скрининга у пациентов, леченных по поводу высокодифференцированного рака щитовидной железы, когда гипотиреоз сохраняется непродолжительное время и полная доза левотироксина натрия может быть назначена сразу после проведения обследования.

У пациентов старше 65–70 лет без сердечно-сосудистых заболеваний или значимых факторов сердечно-сосудистого риска терапия левотироксином натрия может быть начата с полной заместительной дозы [37]. Титрация дозы в данной популяции особенно важна, поскольку развитие тиреотоксикоза сопряжено с большим риском нарушений сердечного ритма

и переломов. У лиц пожилого возраста без патологии щитовидной железы в качестве целевого можно рассматривать уровень ТТГ 7 мЕд/л. Для пациентов старше 70–80 лет таковым будет уровень 4–6 мЕд/л.

Среди препаратов, которые повышают значения ТСГ, – эстрогены, тамоксифен, снижают их – андрогены, большие дозы глюкокортикостероидов. Прием этих препаратов может привести к повышению или снижению потребности в левотироксине натрия. Следует отметить, что при использовании трансдермальных форм эстрогенов и андрогенов не отмечено значимого влияния на уровень ТТГ, поскольку нет первого прохождения препаратов через печень.

Заместительная терапия левотироксином натрия рекомендуется при повышении уровня ТТГ более 10 мЕд/л, а также при как минимум двукратном выявлении уровня ТТГ в диапазоне 4–10 мЕд/л. У лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительную терапию левотироксином натрия проводят при хорошей переносимости и отсутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне приема препарата [4].

При гипотиреозе, диагностированном во время беременности, сразу следует назначить полную заместительную дозу левотироксина натрия.

У беременных с явным и субклиническим гипотиреозом (получающих или не получающих заместительную терапию), а также у женщин, относящихся к группе риска развития гипотиреоза (носительство антител к щитовидной железе, после гемитиреоидэктомии или получавших ранее натрия йодид), уровень ТТГ рекомендуется определять каждые четыре недели до середины беременности и еще как минимум один раз примерно на 30-й неделе [22].

При гипотиреозе, выявленном во время беременности, сразу назначается заместительная доза левотироксина натрия, без постепенного увеличения. Заместительная терапия во время беременности проводится с целью поддержания низконормального ТТГ и высококонормального уровня св. Т4. Для адекватной оценки уровня св. Т4 перед сдачей анализа препарат левотироксина натрия не принимается.

Если пациентка с гипотиреозом до беременности получала левотироксин натрия, потребность в нем возрастает к четвертой – шестой неделе беременности. Поэтому при наступлении беременности целесообразно увеличить дозу левотироксина натрия на 20–30% [38]. После родов потребность в левотироксине натрия снижается, поэтому рекомендуется уменьшить дозу до исходной, то есть до беременности, с последующим контролем ТТГ через шесть недель. Однако у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом возможно увеличение потребности в левотироксине натрия по сравнению с потребностью до беременности, что связано с прогрессированием аутоиммунного процесса после родов.

При субклиническом гипотиреозе во время беременности терапия левотироксином натрия показана женщинам с АТ-ТПО(+) и ТТГ > 4 мЕд/л и < 10 мЕд/л [39].



Для лечения вторичного гипотиреоза используется монотерапия левотироксином натрия. Коррекция дозы осуществляется под контролем концентрации св. Т4 в сыворотке крови. Молодые пациенты с вторичным гипотиреозом нуждаются в больших дозах препарата, чем пожилые. У большинства взрослых пациентов с вторичным гипотиреозом суточная доза препарата составляет 1,2–1,6 мкг/кг [21]. У пожилых пациентов, пациентов с длительным течением гипотиреоза и находящихся в группе риска развития сердечно-сосудистых событий лечение левотироксином натрия должно начинаться с меньших доз с постепенным их увеличением в течение последующих недель или месяцев до 1,0–1,2 мкг/кг/сут [45]. Если сопутствующая вторичная надпочечниковая недостаточность не исключена, заместительную терапию гипотиреоза следует начинать только после назначения глюкокортикостероидов во избежание развития адреналового криза. Цель лечения – поддержание концентрации св. Т4 в верхней половине референсного диапазона [40].

## Заключение

Назначение заместительной терапии левотироксином требует тщательного подбора дозы для компенсации гипотиреоза с последующим ежегодным мониторингом уровня ТТГ.

Необходимо мотивировать пациента на постоянный прием препарата, то есть пожизненно.

Желательно, чтобы пациент получал препарат одного и того же производителя, поскольку из-за различий в ряде компонентов (наполнителей) замена одного препарата другим даже в одной и той же дозе может сопровождаться изменением уровня компенсации гипотиреоза.

При переводе пациента с одного препарата левотироксина на другой необходим контроль ТТГ через шесть – восемь недель и, если потребуются, коррекция терапии. Применение безлактозной формы препаратов левотироксина натрия позволит минимизировать риск непереносимости лечения, особенно у лиц с лактазной недостаточностью, а также повысить комплаентность пациентов. 🌐

## Литература

1. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. 2-е изд. М., 2004.
2. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14 (5): 301–316.
3. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (4): 526–534.
4. Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
5. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. М., 2002.
6. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014; 24 (12): 1670–1675.
7. Brent G.A. Mechanisms of thyroid hormone action. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (9): 3035–3043.
8. Mandel S.J., Brent G.A., Larsen P.R. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119 (6): 492–502.
9. Okosieme O.E. Thyroid hormone replacement: current status and challenges. *Expert Opin. Pharmacother.* 2011; 12 (15): 2315–2328.
10. Okosieme O.E., Belludi G., Spittle K., et al. Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population. *QJM.* 2011; 104 (5): 395–401.
11. Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2015; 11 (1): 22–34.
12. Ceresini G., Morganti S., Maggio M., et al. Subclinical thyroid disease in elderly subjects. *Acta Biomed.* 2010; 81 (Suppl. 1): 31–36.
13. Laurberg P., Andersen S., Bülow Pedersen I., Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging.* 2005; 22 (1): 23–38.
14. Park S.M., Chatterjee V.K. Genetics of congenital hypothyroidism. *J. Med. Genet.* 2005; 42 (5): 379–389.
15. Roberts C.G., Ladenson P.W. Hypothyroidism. *Lancet.* 2004; 363 (9411): 793–803.
16. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr. Pract.* 2012; 18 (6): 988–1028.
17. Киеня Т.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Вторичный гипотиреоз у взрослых: диагностика и лечение. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2019; 15 (2): 64–72.
18. Negro R., Formoso G., Mangieri T., et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (7): 2587–2591.
19. Somwaru L.L., Rariy C.M., Arnold A.M., Cappola A.R. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (6): 1962–1969.
20. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004; 291 (2): 228–238.



21. Persani L., Cangiano B., Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. *Endocr. Connect.* 2019; 8 (2): R44–R54.
22. Alexander E., Pearce E., Brent G., 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.
23. Perez C.L., Araki F.S., Graf H., de Carvalho G.A. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast. *Thyroid.* 2013; 23 (7): 779–784.
24. Singh N., Singh P.N., Hershman J.M. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA.* 2000; 283 (21): 2822–2825.
25. Yan Y.Q., Dong Z.L., Dong L., et al. Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2011; 74 (2): 262–269.
26. Li C., Shan Z., Mao J., et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (1): 73–79.
27. Moon H.W., Chung H.J., Park C.M., et al. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women. *Ann. Lab. Med.* 2015; 35 (2): 198–204.
28. Ross D.S. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2001; 30 (2): 245–264.
29. Woeber K.A. Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J. Endocrinol. Invest.* 2002; 25 (2): 106–109.
30. Saha B., Maity C. Alterations of serum enzymes in primary hypothyroidism. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002; 40 (6): 609–611.
31. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Литтерра, 2006.
32. 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.
33. Surks M.I., Sievert R. Drugs and thyroid function. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (25): 1688–1694.
34. Zamfirescu I., Carlson H.E. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid.* 2011; 21 (5): 483–486.
35. Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G., Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137 (11): 904–914.
36. Paul T.L., Kerrigan J., Kelly A.M., et al. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA.* 1988; 259 (21): 3137–3141.
37. Roos A., Linn-Rasker S.P., van Domburg R.T., et al. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (15): 1714–1720.
38. Alexander E.K., Marqusee E., Lawrence J., et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (3): 241–249.
39. Nazarpour S., Tehrani F.R., Simbar M., et al. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 176 (2): 253–265.
40. Slawik M., Klawitter B., Meiser E., et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (11): 4115–4122.

## Hypothyroidism – New Aspect of Diagnosis and Therapy

N.M. Platonova, MD, PhD

*National Medical Research Center for Endocrinology*

Contact person: Nadezhda M. Platonova, doc-platonova@inbox.ru

*Hypothyroidism is one of the most common endocrine diseases.*

*The article presents information about the prevalence, etiology, clinical picture of hypothyroidism. The modern principles of diagnosing thyroid hormone deficiency and replacement therapy with levothyroxine are discussed. In 2017, updated clinical guidelines were published in which experts discuss new reference thyroid stimulating hormone values for pregnant women with an emphasis on the ethnic characteristics of the population. These recommendations change the diagnostic criteria and indications for initiating replacement therapy with levothyroxine sodium for the treatment of hypothyroidism in pregnant women. Factors affecting absorption, drug safety, thyroid hormone metabolism, and opportunities to improve the therapeutic efficacy of hormone replacement therapy are also considered.*

**Key words:** *thyroid gland, hypothyroidism, hormone replacement therapy, drug interactions, lactose deficiency*



# Современный подход к терапии коморбидного пациента с сахарным диабетом 2 типа

*Рост популяции больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, высокий уровень коморбидности делают все более актуальным применение новых сахароснижающих препаратов с плейотропными эффектами. Современным подходам к терапии коморбидного пациента с СД 2 типа был посвящен симпозиум компании Astellas, состоявшийся в рамках IX Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 6 сентября 2022 г.).*



Профессор, д.м.н.  
А.М. Мкртыян

**К**ак отметил Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, несмотря на широкий спектр сахароснижаю-

## Метаболические нарушения при сахарном диабете 2 типа. Современный взгляд на терапию

щих препаратов, достижение целей лечения сахарного диабета (СД) 2 типа по-прежнему остается актуальной проблемой.

Согласно данным американской программы NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), только 55% взрослых с СД 2 типа достигают целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7%<sup>1</sup>. Лишь 25% больных достигают цели по трем параметрам – HbA1c, артериальное давление (АД) менее 130/80 мм рт. ст. и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) 100 мг/дл и менее, лишь 8% – по четырем – HbA1c, АД, ХС-ЛПНП и индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м<sup>2</sup>. Именно поэтому в обновленных стандартах медицинской помощи Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) 2022 г. для снижения риска развития осложнений диабета декларирован

многофакторный подход, предусматривающий контроль гликемии, АД и липидов, снижение сердечно-сосудистого риска и нефропротекцию<sup>2</sup>.

В связи с этим особое внимание заслуживает представитель ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) ипраглифлозин (препарат Суглат®).

Эффективность ипраглифлозина (Суглат®) в виде моно- и комбинированной терапии в отношении гликемического контроля оценена в ряде исследований.

Установлено, что у пациентов с СД 2 типа Суглат® способствовал значимому и устойчивому снижению уровня HbA1c: на 1,24% – через 16 недель монотерапии, на 1,3% – через 24 недели комбинированной терапии с метформином, на 0,71% – через три года от начала применения<sup>3-5</sup>.

Результаты метаанализа показали, что монотерапия ипраглифлози-

<sup>1</sup> Wong N.D., Patao C., Wong K., et al. Trends in control of cardiovascular risk factors among US adults with type 2 diabetes from 1999 to 2010: comparison by prevalent cardiovascular disease status. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2013; 10 (6): 505–513.

<sup>2</sup> American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care.* 2022; 45 (Suppl. 1): S144–S174.

<sup>3</sup> Kashiwagi A., Kazuta K., Takinami Y., et al. Ipragliflozin improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study. *Diabetol. Int.* 2015; 6: 8–18.

<sup>4</sup> Kashiwagi A., Kazuta K., Goto K., et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17 (3): 304–308.

<sup>5</sup> Nakamura I., Maegawa H., Tobe K., et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018; 19 (3): 189–201.





## Сателлитный симпозиум компании Astellas

ном в дозах 50 и 100 мг приводила к снижению HbA1c на 1,20 и 1,48% соответственно<sup>6</sup>.

У больных с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена добавление ипраглифлозина (Суглат®) к текущей сахароснижающей терапии производными сульфонилмочевины, метформином, пиоглитазоном или инсулином улучшало гликемический профиль. В зависимости от комбинации препаратов уровень HbA1c снижался на 0,96–1,60%<sup>6</sup>. Эффективность ипраглифлозина (Суглат®) у пациентов с СД 2 типа и исходно неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена была продемонстрирована в многоцентровом трехлетнем исследовании в условиях повседневной клинической практики STELLA-LONG TERM с участием более 11 000 пациентов с СД 2 типа<sup>7</sup>. Суглат® обеспечивал выраженное и устойчивое снижение глюкозы плазмы натощак. Так, через 36 месяцев уровень глюкозы плазмы натощак уменьшился на 1,7 ммоль/л относительно исходного 9,3 ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Применение препарата Суглат® также оказывает положительное влияние на липидный профиль крови<sup>8</sup>.

Для СД 2 типа характерна липидная триада, то есть снижение уровня циркулирующих липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение уровня триглицеридов (ТГ) и мелких плотных частиц ЛПНП<sup>9</sup>.

Суглат® воздействует на все компоненты атерогенной дислипидемии. На фоне его применения повышался уровень ЛПВП и снижалась концентрация ЛПНП, а также ТГ<sup>8,10,11</sup>.

В исследовании SPOTLIGHT продемонстрировано превосходство 24-недельной терапии ипраглифлозином над применением плацебо в виде значимого повышения уровня ХС-ЛПВП (+3,9 против -1,3 мг/дл) и снижения уровня ТГ (-23,6 против +7,6 мг/дл)<sup>10</sup>.

В другом исследовании через 12 недель лечения в группе ипраглифлозина статистически значимо сократилась концентрация ХС-ЛПНП (-4,3 мг/дл), в том числе их мелких плотных частиц (-1,3 мг/дл), по сравнению с контрольной группой (+9,7 и +2,8 мг/дл соответственно)<sup>8</sup>.

Преимуществом ипраглифлозина (Суглат®) является способность снижать массу тела, объем висцерального и эктопического жира<sup>12</sup>.

Установлено, что на фоне терапии ипраглифлозином объем эпикардального жира уменьшался на 13%, площадь висцерального жира – на 10%<sup>12</sup>.

Уменьшение объема и площади жировой ткани на фоне терапии ипраглифлозином (Суглат®) потенциально может снижать сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД 2 типа.

В исследовании PRIME-V ипраглифлозин по сравнению с метформином приводил к статистически значи-

мому уменьшению массы тела (-2,9 против -0,7 кг), ИМТ (-2,9 против -0,7 кг/м<sup>2</sup>) и окружности талии (-2,9 против -0,4 см) ( $p < 0,001$ )<sup>13</sup>. Снижение объема висцерального жира было значительно большим в группе ипраглифлозина, чем в группе метформина, – -12,1 против -3,7%. Кроме того, если в первой группе объем подкожного жира и общая площадь жировой ткани снизились, то в контрольной группе, наоборот, повысились – -7,0 и -8,0 против +2,2 и +0,4% соответственно.

Добавление ипраглифлозина (Суглат®) в дозе 50 мг к уже проводившейся терапии СД 2 типа также способствовало снижению массы тела – в среднем на 1,63 кг (при 95%-ном доверительном интервале -2,04–-1,22)<sup>6</sup>.

Кроме того, оценивалась динамика уровней инсулина натощак, лептина и индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) на фоне терапии ипраглифлозином (Суглат®). Так, через 12 недель у применявших ипраглифлозин уровень инсулина натощак снизился на 22%, значение HOMA-IR – на 19%, уровень лептина – на 22% от исходных<sup>12</sup>. Способность препарата Суглат® улучшать показатели инсулина натощак, HOMA-IR и адипонектина также была продемонстрирована в исследовании PRIME-V<sup>13</sup>. Через 24 недели терапии ипраглифлози-

<sup>6</sup> Elgebaly A., Abdelazeim N., Abdelazeim B., et al. Tolerability and efficacy of ipragliflozin in the management of inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2021; 129 (1): 56–72.

<sup>7</sup> Nakamura I., Maegawa H., Tobe K., Uno S. Real-world evidence for long-term safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: final results of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Expert Opin. Pharmacother.* 2021; 22 (3): 373–387.

<sup>8</sup> Bando Y., Tohyama H., Aoki K., et al. Ipragliflozin lowers small, dense low-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2016; 6: 1–7.

<sup>9</sup> Feher M.D., Caslake M., Foxton J., et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999; 15 (6): 395–399.

<sup>10</sup> Kashiwagi A., Shiga T., Akiyama N., et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to pioglitazone in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (the SPOTLIGHT study). *Diabetol. Int.* 2015; 6: 104–116.

<sup>11</sup> Kashiwagi A., Sakatani T., Nakamura I., et al. Improved cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes treated with ipragliflozin: a pooled analysis of six randomized, placebo-controlled trials. *Endocr. J.* 2018; 65 (7): 693–705.

<sup>12</sup> Fukuda T., Bouchi R., Terashima M., et al. Ipragliflozin reduces epicardial fat accumulation in non-obese type 2 diabetic patients with visceral obesity: a pilot study. *Diabetes Ther.* 2017; 8 (4): 851–861.

<sup>13</sup> Koshizaka M., Ishikawa K., Ishibashi R., et al. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: a prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study). *Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21 (8): 1990–1995.



ном (Суглат®) значительно снизился уровень инсулина натощак (-18,6%), повысился уровень адипонектина (+6,1%) и уменьшились значения НОМА-IR (-17,1%) по сравнению с приемом метформина.

У лиц с СД 2 типа инсулинорезистентность, дисфункция жировой ткани, липотоксичность могут привести к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Установлено, что НАЖБП страдают порядка 40–45% больных СД 2 типа, а стеатоз печени имеет место у подавляющего большинства лиц с диабетом.

Суглат® приводит к выраженному уменьшению индекса стеатоза печени при СД 2 типа<sup>14</sup>. В исследовании STELLA-LONG TERM показано, что применение ипраглифлозина (Суглат®) всего в течение трех месяцев способствовало значимому снижению индекса стеатоза печени с 63,3 до 56,7. Через три месяца терапии у 20,5% пациентов отмечалась нормализация функции печени (по сывороточным уровням аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)).

В другом исследовании с длительным периодом наблюдения (320 дней) установлена способность препарата Суглат® уменьшать признаки воспаления в печени у паци-

ентов с СД 2 типа и НАЖБП<sup>15</sup>. Терапия ипраглифлозином снижала активность печеночных ферментов: АЛТ – на 24 МЕ/л, АСТ – на 9 МЕ/л, гамма-глутамилтрансферазы – на 15 МЕ/л. Кроме того, индекс фиброза (Fibrosis-4) после лечения препаратом Суглат® снизился на 20,6%.

Еще одним достоинством препарата Суглат® является положительное влияние на артериальное давление. Так, у пациентов с СД 2 типа применение препарата Суглат® в виде моно- или комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами приводило к снижению АД<sup>3, 4, 10, 16–19</sup>.

Сердечно-сосудистая безопасность ипраглифлозина (Суглат®) оценивалась в длительных исследованиях, в том числе в условиях реальной клинической практики. В частности, субанализ данных исследования STELLA-LONG TERM показал, что ипраглифлозин имеет приемлемую сердечно-сосудистую безопасность<sup>20</sup>:

- ✓ частота сердечно-сосудистых событий на фоне терапии ипраглифлозином составила 0,21%;
- ✓ основных неблагоприятных сердечных событий (Major Adverse Cardiac Events – MACE) (сердечно-сосудистая смерть, нефаталь-

ный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) – 0,15%;

- ✓ MACE+ (плюс нестабильная стенокардия) – 0,18%;
- ✓ инфаркта миокарда – 0,05%;
- ✓ инсульта (в том числе транзиторной ишемической атаки) – 0,11%;
- ✓ госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) – 0,01% (1 пациент);
- ✓ фибрилляции предсердий – 0,01%.

Важно, что при увеличении дозы ипраглифлозина и длительности лечения частота сердечно-сосудистых событий не возростала.

В многоцентровом наблюдательном исследовании CDV-REAL 2 анализировались данные регистров Японии, Южной Кореи, Сингапура, Израиля, Канады и Австралии<sup>21</sup> с целью сравнить сердечно-сосудистые события на фоне применения НГЛТ-2 и других сахароснижающих препаратов. Пациенты получали различные ингибиторы НГЛТ-2, 8,3% из них – ипраглифлозин.

Согласно данным регистров Японии и Южной Кореи, при использовании ипраглифлозина риск общей смертности снижался на 44%.

В целом результаты исследования CDV-REAL 2 продемонстрировали, что все ингибиторы НГЛТ-2 связаны с более низким риском смерти и развития СН<sup>21, 22</sup>.

<sup>14</sup> Tabuchi H., Maegawa H., Tobe K., et al. Effect of ipragliflozin on liver function in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study (3-month interim results). *Endocr. J.* 2019; 66 (1): 31–41.

<sup>15</sup> Ohki T., Isogawa A., Toda N., Tagawa K. Effectiveness of ipragliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, as a second-line treatment for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus who do not respond to incretin-based therapies including glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin. Drug Investig.* 2016; 36 (4): 313–319.

<sup>16</sup> Lu C.-H., Min K.W., Chuang L.-M., et al. Efficacy, safety, and tolerability of ipragliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control with metformin: results of a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J. Diabetes Investig.* 2016; 7 (3): 366–373.

<sup>17</sup> Kashiwagi A., Isaka H., Kawano H., et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of ipragliflozin in combination with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alone – DAYLIGHT Study. *Jpn. Pharmacol. Ther.* 2014; 42 (12): 941–957.

<sup>18</sup> Han K.-A., Chon S., Chung C.H., et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (10): 2408–2415.

<sup>19</sup> Ishihara H., Yamaguchi S., Nakao I., et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (IOLITE): a multi-centre, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18 (12): 1207–1216.

<sup>20</sup> Maegawa H., Tobe K., Tabuchi H., et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018; 19 (4): 327–336.

<sup>21</sup> Kosiborod M., Lam C.S.P., Kohsaka S., et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (23): 2628–2639.

<sup>22</sup> Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z., et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017; 136 (3): 249–259.



## Сателлитный симпозиум компании Astellas

Согласно данным трехлетнего постмаркетингового наблюдения за пациентами в реальной клинической практике, терапия препаратом Суглат® сопровождалась низкой частотой развития нежелательных явлений<sup>18</sup>. Риск переломов и ампутаций нижних конечностей на фоне лечения ипраглифлозином не повышался.

В 2019 г. представитель группы ингибиторов НГЛТ-2 ипраглифлозин (препарат Суглат®, компания Astellas) был одобрен Минздравом России для лечения пациентов с СД 2 типа (регистрационное удостоверение ЛП-005535 от 22.05.2019).

С 2019 г. Суглат® (50 мг) включен в клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной

медицинской помощи больным сахарным диабетом».

Решением комиссии Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов от 07.11.2019 Суглат® рекомендован для включения в перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также обеспечения необходимыми лекарственными средствами с 2021 г.

### Настоящее и будущее для пациентов с диабетической болезнью почек

Согласно экспертной оценке Международной федерации диабета, представленной Минарой Шамхаловой, д.м.н., профессором, заведующей отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, в 2021 г. насчитывалось 537 млн больных диабетом, при этом 90% из них с СД 2 типа<sup>23</sup>.

Как известно, течение СД 2 типа сопровождается развитием микро- и макрососудистых осложнений. Одним из наиболее распространенных микрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа признана хроническая болезнь почек (ХБП). Учитывая, что ХБП может развиваться у двух из пяти лиц с СД 2 типа, число пациентов с этим осложнением в 2021 г. составляло порядка 185 млн.

По данным федерального регистра пациентов с СД, распространенность в Российской Федерации диабетической болезни почек при СД 1 типа в 2021 г. достигла 26%, а при СД 2 типа – 18,4%<sup>24</sup>. Процент доку-

ментирования диагноза ХБП остается неоптимальным для всех стадий. В исследовании VNDS-9 показано, что у 50% пациентов с впервые выявленным СД 2 типа имеют место микро- и макрососудистые осложнения, более чем у 20% из них отмечаются признаки ХБП (снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или патологической альбуминурии)<sup>25</sup>.

Своевременная диагностика заболевания не может быть осуществлена без программы скрининга и оценки факторов риска у лиц из групп высокого риска. Это имеет огромное значение, поскольку ХБП считается независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти, при этом на более поздних стадиях ХБП преобладает риск, не связанный с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями<sup>26</sup>.

Развитие и прогрессирование диабетической болезни почек представляют собой сложный механизм, обусловленный серией неупорядоченных метаболиче-



Профессор, д.м.н.  
М.Ш. Шамхалова

ских, гемодинамических, воспалительных и фиброзных процессов, инициируемых гипергликемией и генетической предрасположенностью<sup>27</sup>. Нисходящие эффекты, вызванные этими нарушениями, способствуют высвобождению провоспалительных и профибротических медиаторов наряду с эпигенетическими изменениями, что приводит к экспансии внеклеточного матрикса, гипертрофии и пролиферации клеток, развитию гломерулосклероза, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза, лежащих в основе развития и прогрессирования ХБП. Дополнительными факторами риска на поздних стадиях ХБП являются анемия и гипоксемия. Под

<sup>23</sup> International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 2021.

<sup>24</sup> Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221.

<sup>25</sup> Bonora E., Trombetta M., Dauriz M., et al. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. BMJ Open. Diabetes Res. Care. 2020; 8 (1): e001549.

<sup>26</sup> Sarnak M.J., Amann K., Bangalore S., et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. J. Am. Coll. Cardiol. 2019; 74 (14): 1823–1838.

<sup>27</sup> Tuttle K.R., Agarwal R., Alpers C.E., et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. Kidney Int. 2022; 102 (2): 248–260.



влиянием хронической тканевой гипоксии в подоцитах и эпителиальных клетках проксимальных канальцев экспрессируется ядерный транскрипционный фактор  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ , который запускает внутриклеточные сигнальные пути, ведущие к эпителиально-мезенхимальной трансформации этих клеток в клетки профибротического фенотипа и ускоряющие процессы склеротического повреждения клубочков и тубулоинтерстициальной ткани.

В связи со сказанным ранее при выборе сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2 типа необходимо отдавать предпочтение препаратам с доказанным нефропротективным эффектом<sup>28</sup>. Особого внимания среди них заслуживают ингибиторы НГЛТ-2, которые помимо успешного контроля гликемии положительно влияют на функцию почек у больных СД 2 типа и ХБП как с альбуминурией, так и без альбуминурии.

В рекомендациях ADA 2022 г. указано, что пациентам с ХБП и альбуминурией ( $\geq 200 \text{ мг/г}$ ), а также без альбуминурии ( $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) предпочтительно назначать ингибиторы НГЛТ-2 с доказанным снижением риска прогрессирования ХБП по первичной почечной конечной точке или ингибиторы НГЛТ-2 с доказательствами снижения риска прогрессирования ХБП в исследованиях с сердечно-сосудистыми конечными точками. В случае противопоказаний или их непереносимости выбор делается в пользу агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида<sup>29</sup>.

В российских клинических рекомендациях «Сахарный диабет 2 типа» 2022 г. применение ингибиторов НГЛТ-2 рекомендовано у пациентов с СД 2 типа и ХБП

с  $\text{pСКФ} \geq 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  для снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

В 2022 г. международный консорциум Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) представил обновленную версию рекомендаций по лечению пациентов с СД и ХБП<sup>30</sup>. Впервые была отмечена возможность назначать ингибиторы НГЛТ-2 пациентам с СД 2 типа и ХБП с  $\text{pСКФ} \geq 20 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ . В целом для улучшения исходов у пациентов с диабетом и ХБП показан комплексный подход.

Результаты ряда исследований, таких как CREDENCE, DAPA-CKD, SCORED, свидетельствуют о том, что ингибиторы НГЛТ-2 способны тормозить прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии и отсрочить начало заместительной почечной терапии<sup>16,31</sup>.

С учетом благоприятных почечных эффектов особого внимания среди ингибиторов НГЛТ-2 заслуживает ипраглифлозин (Суглат®).

Несомненный интерес представляют результаты исследования в отношении длительного влияния ипраглифлозина на функцию почек у пациентов с СД 2 типа<sup>16</sup>. В данном проспективном многоцентровом исследовании приняли участие 704 пациента с СД 2 типа из 33 центров Японии.

В зависимости от наличия и степени нарушения функции почек пациентов разделили на четыре группы: группу с  $\text{pСКФ} \geq 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  ( $n = 135$ ), группу с  $\text{pСКФ} \geq 60$  и  $< 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  ( $n = 201$ ), группу с  $\text{pСКФ} \geq 45$  и  $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$

( $n = 40$ ), группу с  $\text{pСКФ} \geq 30$  и  $< 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  ( $n = 14$ ). Пациенты получали терапию ипраглифлозином (Суглат®) в дозе 50 мг/сут. Длительность исследования составила 104 недели.

В группах с  $\text{pСКФ} \geq 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  в первые четыре недели терапии препаратом Суглат® наблюдалось статистически значимое снижение  $\text{pСКФ}$  с последующей стабилизацией на достигнутом уровне до 104-й недели, что свидетельствовало об уменьшении патологической почечной гиперfiltrации, которая может быть причиной более быстрого, чем при исходной нормофильтрации, ухудшения функции почек. В группе с  $\text{pСКФ} \geq 45$  и  $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  отмечалось некоторое повышение фильтрационной функции почек на 36-й и 52-й неделях. В группе с  $\text{pСКФ} \geq 30$  и  $< 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  изменений не выявлено.

У пациентов с  $\text{pСКФ} \geq 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  соотношение «альбумин/креатинин» значительно снизилось относительно базальных значений после 52-й недели. Тенденция к уменьшению соотношения «альбумин/креатинин» наблюдалась у лиц с  $\text{pСКФ} \geq 60$  и  $< 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ . Было установлено, что у пациентов с ХБП без протеинурии имел место более низкий риск прогрессирования ХБП, чем у больных с протеинурией.

Ожидается, что снижение  $\text{HbA}_{1c}$  коррелировало со степенью нарушения функции почек и исходным уровнем  $\text{HbA}_{1c}$ . Наиболее значимое улучшение гликемического контроля отмечалось у пациентов с исходной  $\text{pСКФ} \geq 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ .

У пациентов с  $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  при исходном уровне  $\text{HbA}_{1c} 7,40 \pm 0,95\%$  применение ипраглифлозина сопровождалось

<sup>28</sup> Stanton R.C. Frontiers in diabetic kidney disease: introduction. Am. J. Kidney Dis. 2014; 63 (2 Suppl. 2): S1–2.

<sup>29</sup> American Diabetes Association. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care. 2022; 45 (Suppl. 1): S175–S185.

<sup>30</sup> KDIGO 2022. Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease, 2022 // [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL\\_Public-Review-draft\\_1Mar2022.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL_Public-Review-draft_1Mar2022.pdf).

<sup>31</sup> Wilding J.P.H., Evans M., Fernando K., et al. The place and value of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the evolving treatment paradigm for type 2 diabetes mellitus: a narrative review. Diabetes Ther. 2022; 13 (5): 847–872.



## Сателлитный симпозиум компании Astellas

значимым, но не чрезмерным снижением данного показателя контроля.

Положительное влияние ипраглифлозина на ИМТ не зависело от функции почек. Уменьшение ИМТ, особенно выраженное в начале терапии, отмечалось во всех четырех группах. На основании полученных результатов авторы исследования сделали следующие выводы:

- Суглат® снижает рСКФ и корректирует гиперфильтрацию у пациентов с рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при этом значимое снижение отмечается только в начале терапии (первые четыре недели) с последующей стабилизацией в течение всего периода наблюдения;
- у пациентов с рСКФ  $\geq 30$  и  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> Суглат® способствует стабилизации функции почек в течение длительного периода времени;
- Суглат® ассоциируется со значимым уменьшением альбуминурии у пациентов с рСКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- Суглат® можно безопасно применять в течение длительного времени для лечения СД 2 типа у лиц с патологией почек.

Важное значение имеют данные субанализа пострегистрационного трехлетнего исследования STELLA-LONG TERM, в котором оценивались эффективность и безопасность ипраглифлозина у пациентов с СД 2 типа и почечной не-

достаточностью<sup>32</sup>. В исследовании принял участие 11 051 пациент, у 5783 из которых рСКФ составляла 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и более.

Анализируемая группа была разделена на четыре подгруппы: подгруппа с рСКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, подгруппа с рСКФ  $\geq 60$  и  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, подгруппа с рСКФ  $\geq 45$  и  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, подгруппа с рСКФ  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Согласно данным исследования, в условиях рутинной клинической практики добавление к терапии СД 2 типа ипраглифлозина способствовало значимому улучшению гликемического контроля (по уровням HbA1c и глюкозы плазмы натощак) независимо функции почек. Наиболее выраженное снижение уровня HbA1c отмечалось у пациентов с рСКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Кроме того, за период наблюдения существенно уменьшилась масса тела пациентов. В течение трех лет последовательное снижение массы тела наблюдалось во всех подгруппах.

В отношении фильтрационной функции почек значимое снижение рСКФ через месяц от начала терапии зафиксировано у пациентов с рСКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и пациентов с рСКФ  $\geq 60$  и  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Вместе с тем у лиц с исходно низкой рСКФ ее значения значимо повысились через три месяца терапии препаратом Суглат® и продолжали увеличиваться в дальнейшем.

Во всех подгруппах частота нежелательных явлений была сопоставимой. Среди наиболее частых отмечено уменьшение объема жидкости и дегидратации. Это зафиксировано у 2,42% пациентов с рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 4,16% пациентов с рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

В этих же группах среди редких нежелательных явлений указаны инфекции мочевыводящих путей (1,80 и 1,86% соответственно) и генитальные инфекции (1,54 и 1,31% соответственно). Частота сердечно-сосудистых заболеваний в группах составила 0,64 и 0,77%, цереброваскулярных – 0,54 и 0,66% соответственно.

Длительное (до трех лет) использование ипраглифлозина в терапии СД 2 типа показало:

- устойчивое улучшение показателей HbA1c в разных подгруппах рСКФ, однако степень улучшения была наименьшей при сниженной функции почек;
- положительную динамику массы тела во всех подгруппах;
- одинаковую частоту нежелательных явлений во всех подгруппах;
- улучшение функции почек у пациентов с исходно сниженной рСКФ в течение трех лет терапии ипраглифлозином.

Таким образом, применение препарата Суглат® у лиц с СД 2 типа и ХБП представляется весьма перспективным.

### Присуждение Нобелевской премии за описание механизма клеточного ответа на гипоксию. Активация гипоксией-индуцированного фактора – новый инновационный метод терапии анемии при хронической болезни почек

Свое выступление Евгений Викторович ШУТОВ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, руководитель Межклубного

нефрологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», сфокусировал на открытии механизма активации гипоксией-индуцированного фактора (HIF), а также на эффективности и безопасности лекарственного препарата нового класса – ингибитора про-



Профессор, д.м.н.  
Е.В. Шутов

<sup>32</sup> Tobe K., Maegawa H., Nakamura I., Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and impaired renal function: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). Diabetol. Int. 2020; 12 (2): 181–196.



лилгидроксилазы – фермента, разрушающего гипоксией-индуцированный фактор (HIF-PH), роксадустата (Эврензо) для терапии анемии при ХБП.

Анемия – частое осложнение ХБП. Ее распространенность резко возрастает по мере снижения СКФ.

В течение последних 30 лет для коррекции анемии при ХБП применяются препараты железа, эритропоэтин-стимулирующие средства (ЭСС) и гемотрансфузии. Однако использование большинства из этих вариантов терапии у пациентов с ХБП ограничено из-за наличия хронического воспаления, повышения уровня гепсидина, необходимости посещать стационар и делать инъекции.

Актуальность проблемы поиска новых терапевтических опций также обусловлена развитием резистентности к ЭСС, по причине которой у 10–20% пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью уровень гемоглобина (Hb) составляет менее 100 г/л. Преодоление резистентности за счет увеличения доз железа и ЭСС приводит к увеличению сердечно-сосудистых осложнений.

До настоящего времени остается открытым вопрос о целевых уровнях ферритина и насыщения трансферрина.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения декларируют, что риск перегрузки железом возникает при концентрациях ферритина в сыворотке крови более 200 нг/мл у мужчин и более 150 нг/мл у женщин<sup>33</sup>.

В рекомендациях большинства стран (KDIGO, ERBP, KDOQI, NICE и др.), за исключением Японии, утверждается, что уровень железа у пациентов с ХБП должен быть выше. Именно поэтому тенденция к увеличению применяемых доз железа сохраняется.

Между тем повышенные уровни ферритина ассоциируются с серьезными побочными эффектами.

Так, в США, где в последние годы применяются высокие дозы железа, отмечается рост госпитализаций больных, получавших диализ<sup>34</sup>.

Установлена прямая зависимость между дозой вводимого внутривенно железа и уровнем общей и сердечно-сосудистой смертности<sup>35</sup>.

В исследовании AURORA с участием 2776 пациентов с ХПН, регулярно получавших гемодиализ/гемофильтрацию, повышенные уровни ферритина и трансферрина были значимыми и независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от всех причин<sup>36</sup>.

Как следствие, возникла острая необходимость в создании и внедрении новых препаратов для лечения анемии.

Описание механизма клеточного ответа на гипоксию и роли индуцируемого гипоксией фактора, за которое W. Kaelin, G. Semenza и P. Ratcliffe получили Нобелевскую премию в 2019 г., стало ключевым для разработки инновационных подходов к лечению целого

спектра заболеваний, в том числе анемии.

Активация HIF происходит при сниженном уровне кислорода<sup>37, 38</sup>. Основной молекулярный механизм обнаружения парциального давления кислорода и ответа на гипоксию в клетках связан с HIF-пролилгидроксилазами (HIF-PH). Снижение активности HIF-PH предотвращает деградацию индуцируемого гипоксией фактора  $\alpha$  (HIF- $\alpha$ ), вызывая транскрипцию гена эритропоэтина и других генов, отвечающих за индукцию эритропоэза.

Первым пероральным препаратом класса ингибиторов HIF-PH, одобренным для пациентов, страдающих анемией при хронической болезни почек, стал роксадустат.

Роксадустат (7-фенил-гидрокси-1-метил-изохинолин-3-карбонил-глицин) выпускается в России под торговым названием Эврензо. Ингибирование HIF-PH обуславливает увеличение выработки гемоглобина и эритроцитов.

Через 30 лет после внедрения ЭСС для лечения анемии появился препарат нового класса – Эврензо. Он одобрен к применению в Китае, Японии, Великобритании, странах Европейского союза и России.

Эврензо через активацию HIF запускает скоординированный эритропоэтический ответ: увеличивается выработка мембранного транспортного белка 1 ионов железа (Divalent Metal Transporter 1 – DMT-1), снижается выработка гепсидина, увеличивается количество рецепторов трансферрина,

<sup>33</sup> World Health Organization (WHO). Iron Deficiency Anaemia: Assessment Prevention and Control A Guide for Programme Managers. Geneva, 2013.

<sup>34</sup> Fishbane S., Mathew A.T., Wanchoo R. Intravenous iron exposure and outcomes in patients on hemodialysis. CJASN. 2014; 9 (11): 1837–1839.

<sup>35</sup> Kalantar-Zadeh K., Regidor D.L., McAllister C.J., et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. J. Am. Soc. Nephrol. 2005; 16 (10): 3070–3080.

<sup>36</sup> Fellstro B. Assessment of risk factor for cardiovascular events and mortality in dialysis patients in the AURORA study. A retrospective analysis. ERA-EDTA, 2021: MO543.

<sup>37</sup> Locatelli F., Fishbane S., Block G.A., Macdougall I.C. Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients. Am. J. Nephrol. 2017; 45 (3): 187–199.

<sup>38</sup> Schofield C.J., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2004; 5 (5): 343–354.



## Сателлитный симпозиум компании Astellas

рецепторов эритропоэтина, синтез эритропоэтина. Через активацию HIF препарат повышает доступность железа и стимулирует эритропоэз.

Была проведена масштабная программа исследований фазы III, в которых приняли участие 9600 пациентов с ХБП и анемией. Эффективность и безопасность роксадустата (Эврензо) оценивали у пациентов, не получавших диализ, а также у находившихся на инцидентном диализе или на стабильном диализе<sup>39-43</sup>.

В 2021 г. были опубликованы результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования по оценке эффективности и безопасности роксадустата по сравнению с плацебо у пациентов с анемией при ХБП С3-5 не на диализе, в котором принял участие профессор Е.В. Шутов с коллегами<sup>39</sup>. Роксадустат оказался эффективнее плацебо в достижении и поддержании уровня гемоглобина при меньшем риске проведения спасающей терапии. Что касается вторичных точек эффективности, то у получавших роксадустат быстрее и более значительно повышался средний уровень гемоглобина, снижались уровни общего холестерина и ХС-ЛПНП, ферритина, гепсидина, увеличивался уровень растворимых рецепторов трансферрина.

В исследованиях ALPS, ANDES и OLYMPUS препарат Эврензо продемонстрировал эффективность в отношении достижения и поддержания целевого уровня

В ряде исследований было подтверждено, что Эврензо эффективен для коррекции анемии при ХБП независимо от уровня воспаления

Нб у недиализных пациентов<sup>43</sup>. При этом доза оставалась стабильной в течение двух лет.

Эффективность и безопасность роксадустата (Эврензо) по сравнению с дарбэпоэтином  $\alpha$  у недиализных пациентов с анемией при ХБП С3-5 оценивались в исследовании DOLOMITES<sup>42</sup>. Эврензо показал сопоставимую с дарбэпоэтином  $\alpha$  эффективность в достижении и поддержании целевого уровня гемоглобина.

Результаты трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III у пациентов с анемией при ХБП С3-5 были сопоставлены с результатами открытого исследования роксадустата и дарбэпоэтина  $\alpha$  в той же популяции<sup>43</sup>.

Всего были рандомизированы 4886 пациентов.

Установлено, что в Европе, США и других странах у пациентов с анемией при ХБП С3-5 роксадустат был более эффективным, чем плацебо, в коррекции уровня гемоглобина. Роксадустат продемонстрировал аналогичную с дарбэпоэтином  $\alpha$  способность корректировать уровень гемоглобина, а также превосходил дарбэпоэтин  $\alpha$  в отношении уровня гемоглобинового ответа без спасающей терапии.

Ряд исследований фазы III были посвящены сравнительной оценке эффективности и безопасности Эврензо и ЭСС

у больных на диализе<sup>40</sup>. Согласно объединенным данным, Эврензо сопоставим с ЭСС в достижении и поддержании целевого уровня Нб. Так, в динамике средний уровень Нб был аналогичным на фоне терапии Эврензо и ЭСС как у пациентов на инцидентном диализе, так и у пациентов на стабильном диализе, которые получали ЭСС.

Установлены и другие преимущества Эврензо перед ЭСС. Так, препарат Эврензо снижал частоту переливания эритроцитарной массы и уровень гепсидина у пациентов на стабильном диализе. Эврензо сокращал потребность во внутривенных препаратах железа у недиализных пациентов и пациентов на инцидентном диализе<sup>40, 42, 43</sup>.

В ряде исследований было подтверждено, что Эврензо эффективен для коррекции анемии при ХБП независимо от уровня воспаления. Требования к дозе роксадустата были одинаковыми у пациентов с уровнем С-реактивного белка (СРБ) выше нормы и в пределах нормы. Напротив, дозы эпоэтина  $\alpha$  были выше у лиц с исходно большим уровнем СРБ, чем у лиц с нормальным уровнем СРБ, для поддержания аналогичных уровней гемоглобина. Разница между группами составила -15,1 МЕ/кг ( $p = 0,0088$ ).

<sup>39</sup> Shutov E., Sułowicz W., Esposito C., et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1629–1639.

<sup>40</sup> European Medicines Agency. Evrenzo. Assessment Report, 2021 // [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrenzo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrenzo-epar-public-assessment-report_en.pdf).

<sup>41</sup> Coyne D.W., Roger S.D., Shin S.K., et al. Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients. *Kidney Int. Rep.* 2020; 6 (3): 624–635.

<sup>42</sup> Barratt J., Andric B., Tataradze A., et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1616–1628.

<sup>43</sup> Provenzano R., Shutov E., Eremeeva L., et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1717–1730.



Проведены исследования фазы III по оценке сердечно-сосудистой безопасности препарата Эврензо. В частности, в исследовании DOLOMITES безопасность Эврензо была сопоставима с безопасностью дарбэпоэтина  $\alpha$  в отношении достижения МАСЕ (инфаркт миокарда, инсульт, общая смертность), МАСЕ+ (застойная сердечная недостаточность или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) и смертности от любых причин (СЛП) у недиализных пациентов<sup>42</sup>. Эврензо продемонстрировал сопоставимый с ЭСС профиль сердечно-сосудистой безопасности по МАСЕ, МАСЕ+, СЛП и количеству нежелательных явлений, возникших на фоне лечения, у находившихся на инцидентном диализе пациентов<sup>44</sup>.

Эврензо – первый ингибитор HIF-PH, зарегистрированный в России. Препарат Эврензо следует принимать три раза в неделю. Пациенты сами могут выбрать дни, которые им подходят. Каждую неделю повторный прием осуществляется в один и тот же день.

Безусловно, анемия считается важным осложнением ХБП. По словам профессора Е.В. Шуто-

« Эврензо – первый ингибитор HIF-PH, зарегистрированный в России. Препарат Эврензо следует принимать три раза в неделю.

Пациенты сами могут выбрать дни, которые им подходят. Каждую неделю повторный прием осуществляется в один и тот же день

»

ва, порядка 50% недиализных пациентов с ХБП страдают ренальной анемией и зачастую не получают необходимого лечения. Ингибиторы HIF-PH – новый класс препаратов для перорального приема с простым способом дозирования – могут быть клинически значимы для пациентов с ХБП С3–5.

К преимуществам роксадустата относятся:

- ✓ снижение уровня гепсидина;
- ✓ увеличение мобилизации эндогенных запасов железа;
- ✓ хорошая эффективность независимо от наличия воспаления;
- ✓ снижение уровня холестерина.

Завершая выступление, профессор Е.В. Шутов подчеркнул, что в настоящее время проводятся экспериментальные работы в отношении эффектов ингибиторов HIF-PH вне анемии.

Так, получены данные о том, что ингибиторы HIF-PH могут сокращать реабсорбцию глюкозы в почках из-за уменьшения экспрессии НГЛТ-2. Активация HIF может способствовать снижению массы тела, жировой ткани, уровня холестерина и, как следствие, коррекции гипертензии, улучшению диастолической и систолической функций сердца, уменьшению гипертрофии и фиброза миокарда.

В исследовании P. Wing и соавт. (2021 г.) продемонстрирована способность роксадустата снижать экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 и ингибировать проникновение и репликацию SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках легких через HIF-1 $\alpha$ -зависимый путь<sup>45</sup>.

### Заключение

Подводя итог, председатель симпозиума профессор А.М. Мкртумян отметил, что на сегодняшний день существует клиническая потребность в сдерживании развития и прогрессирования сердечно-сосудистых и почечных осложнений СД 2 типа. В связи с этим особого внимания заслуживают два препарата компании Astellas – представитель

класса ингибиторов НГЛТ-2 ипраглифлозин (Суглат®) и представитель нового класса ингибиторов HIF-PH роксадустат (Эврензо).

Помимо сахароснижающего действия ипраглифлозин (Суглат®) замедляет темпы снижения рСКФ и уменьшает выраженность альбуминурии, АД. Он также эффективен в отношении всех компонентов метаболического

синдрома. Препарат может быть востребован у пациентов с кардиоренальными рисками, а также с уже развившимися сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями.

Роксадустат (Эврензо) может стать новым стандартом терапии анемии при ХБП вследствие хорошей изученности и простого способа применения. 🌐

<sup>44</sup> Barratt J, Sulowicz W, Schömig M., et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease: pooled analysis of four phase 3 studies. *Adv. Ther.* 2021; 38 (10): 5345–5360.

<sup>45</sup> Wing P.A.C., Keeley T.P., Zhuang X., et al. Hypoxic and pharmacological activation of HIF inhibits SARS-CoV-2 infection of lung epithelial cells. *Cell Rep.* 2021; 35 (3): 109020.



# 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)



18–19  
НОЯБРЯ  
2022



# МЕДИЦИНА ДЛЯ БУДУЩЕГО: ОТ ПЛАНИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ К РОДАМ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ

О ВНЕДРЕНИИ  
СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ  
В РЕПРОДУКТИВНУЮ МЕДИЦИНУ

Реклама

КООРДИНАТОР  
КОНФЕРЕНЦИИ:

Ямщикова Алина

[learn@spbmedika.ru](mailto:learn@spbmedika.ru)

+7 (812) 775-03-41, добавочный 1057



**МЕДИКА**  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ХОЛДИНГ



ФГБНУ "НИИ АГиР  
им. Д.О. Отта"

# Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

## Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия<sup>1</sup>

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии\*<sup>1,2</sup>
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов<sup>1</sup>
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии<sup>3</sup>

## Широкая линейка доз и лекарственных форм<sup>1</sup>



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



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

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

### Литература:

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

\* для в/в формы введения

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

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>.

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



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

# метформин Сиофор®

500 мг · 850 мг · 1000 мг

**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>**



**КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ  
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА<sup>1</sup>**

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов Сиофор® 500 П N013673/01-261021, Сиофор® 850 П N013674/01-230821, Сиофор® 1000 ЛС-002180-080621.

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

\* В монотерапии

**Краткая информация по медицинскому применению:** Торговое название: Сиофор® 500/850/1000. Международное непатентованное название: метформин. Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой. Показания к применению (Сиофор® 500/850/1000): сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для адекватного контроля концентрации глюкозы в плазме крови при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок у взрослых в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином; у детей старше 10 лет в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином. Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. Противопоказания: гиперчувствительность к метформину или любому из вспомогательных веществ в составе препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; лактоацидоз (в том числе, и в анамнезе); почечная недостаточность тяжелой степени (креатинин креатинина [КК] менее 30 мг/мл); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных или мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением водорастворимых рентгеноконтрастных средств (в том числе ангиография или урография); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение монотерапии (см. раздел «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе); беременность. **С осторожностью:** детский возраст от 10 до 12 лет; в период грудного вскармливания; у пациентов старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза); у пациентов с почечной недостаточностью (КК 30-59 мг/мл). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Взрослые с нормальной функцией почек (КК ≥ 90 мг/мл). Монотерапия или в составе комбинированной терапии в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа. Обычная начальная доза составляет 500 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Через каждые 10-15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов определения концентрации глюкозы в плазме крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению количества и уменьшению выраженности нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг/сут. Для уменьшения нежелательных реакций со стороны ЖКТ суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000-3000 мг/сутки, могут быть переведены на прием другого препарата метформина в дозировке 1000 мг. В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического препарата: необходимо прекратить прием другого препарата и начать прием препарата Сиофор® в дозе, указанной выше. В комбинации с инсулином. Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10-15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы в крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема. Монотерапия при предиабете. Обычная доза составляет 1000-1700 мг в сутки после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема. При необходимости приема метформина в дозе 1700 мг пациенты могут быть переведены на прием препарата метформина в дозировке 850 мг. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. Применение препарата в особых клинических группах пациентов. Пожилые пациенты. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек (определение концентрации креатинина в плазме крови не менее 2-4 раз в год). Пациенты с нарушением функции почек. Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-59 мг/мл) только в случае отсутствия состояний/факторов риска, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Пациенты с КК 30-44 мг/мл: начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг, разделенная на 2 приема. Для пациентов с КК 45-59 мг/мл максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема, а начальная доза в большинстве случаев - в 2 раза меньше максимальной дозы. Функция почек (определение КК) должна оцениваться до начала терапии метформином, а затем не реже 1 раза в год. У пациентов с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функцию почек следует контролировать чаще (каждые 3-6 месяцев). Если КК ниже 30 мг/мл, прием метформина должен быть немедленно прекращен. Продолжительность лечения. Препарат Сиофор® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие.** Нарушения со стороны нервной системы. Часто: нарушение вкуса (металлический привкус во рту). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти нежелательные реакции часто возникают в начале терапии и в большинстве случаев проходят самопроизвольно. Для предотвращения симптомов дозу препарата рекомендуется распределить на 2-3 приема во время или после основных приемов пищи. Постепенное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны ЖКТ. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень редко: кожные реакции, например, эритема, зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны обмена веществ и питания. Очень редко: лактоацидоз (требует прекращения лечения). (Симптомы лактоацидоза - см. раздел «Особые указания»). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина В12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у пациента метаболической анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Очень редко: обратимое нарушение функции печени, выражающееся в повышении активности печеночных трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Детский возраст. Согласно данным, полученным в ходе постмаркетингового применения и результатам контролируемых клинических исследований, при применении метформина в течение 1 года у детей в возрасте 10-16 лет характер и выраженность нежелательных реакций сопоставима с таковыми для взрослых. **Условия отпуска:** по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по применению препаратов Сиофор® 500 П N013673/01-261021, Сиофор® 850 П N013674/01-230821, Сиофор® 1000 ЛС-002180-080621. Информация для специалистов здравоохранения.

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

**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**