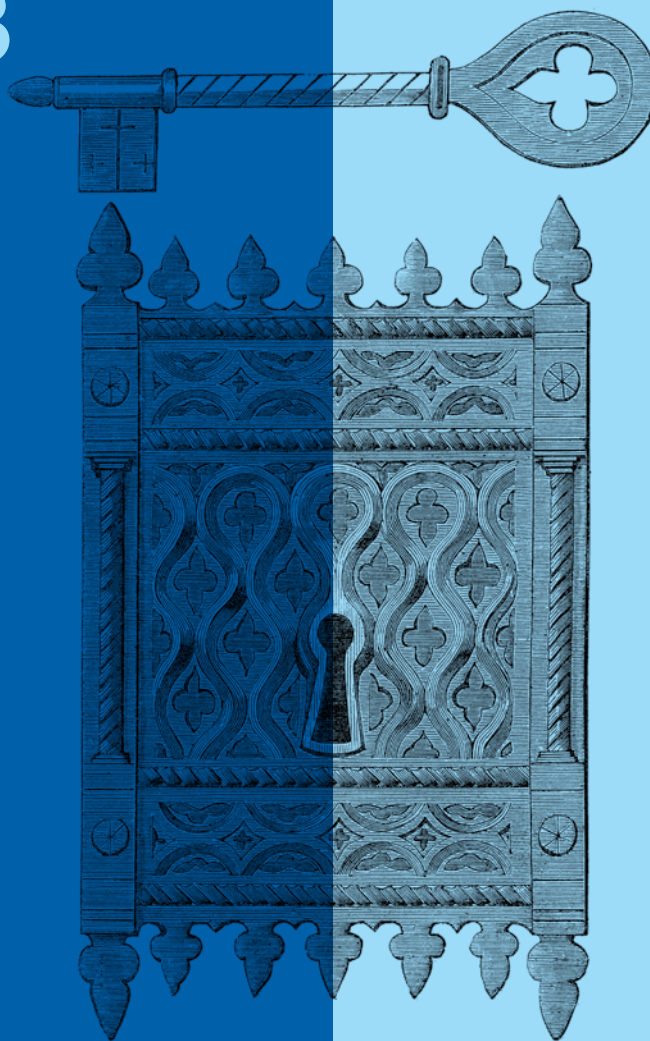


ЭФФЕКТИВНАЯ

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 12  
ТОМ 19  
2023

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 2

Преимущества алоглиптина в отношении достижения и удержания целевой гликемии

6

Роль финеренона в профилактике кардиоренальных осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа

16

Возможности мио-инозитола в составе комплексной терапии пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью

30



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

Свежие выпуски  
и архив журнала

# Сиофор® метформин

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<sup>1,2</sup>

**ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ПРЕДИАБЕТЕ<sup>1</sup>**

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов Сиофор® 500 П/013673/01-270122, Сиофор® 850 П/013674/01-020222, Сиофор® 1000 П/002180-080621.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. (дополненный). М., 2021

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

**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; диабетической кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; лактоацидоз (в том числе, и в анамнезе); почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина [КК] менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек; дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных или мочевыводящих путей); шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к риску тканевой гипоксии (в том числе острая 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 йодосодержащих рентгеноконтрастных средств (в том числе ангиография или урография); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (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, выполняющие тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза); у пациентов с почечной недостаточностью (КК 30-59 мл/мин). **Способ применения и дозы.** Взрослые с нормальной функцией почек (КК  $\geq$  90 мл/мин). Монотерапия или в составе комбинированной терапии в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа. Обычная начальная доза составляет 500 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Через каждые 10-15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов определения концентрации глюкозы в плазме крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению количества и уменьшению выраженности нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500 - 2000 мг/сут. Для уменьшения нежелательных реакций со стороны ЖКТ суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000 - 3000 мг/сутки, могут быть переведены на прием другого препарата метформина в дозировке 1000 мг. В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического препарата: необходимо прекратить прием другого препарата и начинать прием препарата Сиофор® в дозе, указанной выше. В комбинации с инсулином. Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Сиофор® составляет 500 мг 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании концентрации глюкозы в крови. Дети и подростки до 18 лет. У детей с 10-летнего возраста препарат Сиофор® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с инсулином. Обычная начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10-15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы в крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема. Монотерапия при предиабете. Обычная доза составляет 1000 - 1700 мг в сутки после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема. При необходимости приема метформина в дозе 1700 мг пациенты могут быть переведены на прием препарата метформина в дозировке 850 мг. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. Применение препарата в особых клинических группах пациентов. Пожилые пациенты. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек (определение концентрации креатинина в плазме крови не менее 2-4 раз в год). Пациенты с нарушением функции почек. Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний/факторов риска, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Пациенты с КК 30-44 мл/мин: начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг, разделенная на 2 приема. Для пациентов с КК 45-59 мл/мин: 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 распределять 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, зрительная, 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 мегалобластной анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Очень редко: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности ферментов: трансаминаз, или гепатит, проходящее после прекращения приема метформина. Детский возраст. Сопутствующие данные, полученные в ходе постмаркетингового применения и результатов контролируемых клинических исследований, при применении метформина в течение 1 года у детей в возрасте 10 - 16 лет характеризуют и выраженность нежелательных реакций сопоставима с таковыми для взрослых. **Условия отпуска:** по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению препаратов Сиофор® 500 П/013673/01-270122, Сиофор® 850 П/013674/01-020222, Сиофор® 1000 П/002180-080621. Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ**

000 «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.befin-chemie.ru>

Эффективная фармакотерапия. 2023.  
Том 19. № 12.  
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

## Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2023.  
Volume 19. Issue 12.  
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

## Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
Prof., MD, PhD (Moscow)  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)  
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)  
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)  
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)  
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,  
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

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

### Дерматовенерология и дерматокосметология

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

### Кардиология и ангиология

Г.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,  
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

G.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. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, 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. NEZNANOV,  
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, К.В. ОРЛОВА, 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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

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

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

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

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

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,  
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, K.V. ORLOVA, 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

## Editorial Staff

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

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

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

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

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

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

- В.В. ФАДЕЕВ  
Результаты первого ретроспективного исследования алоглиптина по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в России ARRIVAL 6

## Клиническая эффективность

- А.М. МКРТУМЯН, С.В. ПОДАЧИНА, И.В. СОЛОВЬЕВА  
Финеренон – новый высокоселективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов для профилактики кардиоренальных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа 16
- М.Э. ТЕЛНОВА, Е.В. ГОНЧАРОВА, Н.С. МАРТИРОСЯН, И.А. КУЗИНА  
Комплексный подход к ведению пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью 30

## Лекции для врачей

- М.Р. БЕРОЕВА, А.М. МКРТУМЯН  
Влияние COVID-19 на репродуктивную и эректильную функции у мужчин 36
- Е.В. БИРЮКОВА, М.В. ШИНКИН, А.А. СТАРШИНОВА  
Предиабет – актуальная медико-социальная проблема современности 42
- Н.А. ЧЕРНИКОВА  
Современные возможности управления сахарным диабетом 52

## Медицинский форум

- 100 лет метформину:  
взгляд в будущее на богатом опыте прошлого 58
- Кардиоренальный щит для коморбидного пациента с сахарным диабетом 2 типа 60
- Пациент-ориентированный подход к терапии коморбидного больного сахарным диабетом 2 типа 68

# Contents

## Clinical Studies

- V.V. FADEEV  
Results of the First Retrospective Study of Alogliptin Compared with Other Oral Hypoglycemic Drugs in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Russia ARRIVAL

## Clinical Efficacy

- A.M. MKRTUMYAN, S.V. PODACHINA, I.V. SOLOVYOVA  
Finerenone Is a New Highly Selective Nonsteroidal Antagonist of Mineralocorticoid Receptors for the Prevention of Cardiorenal Complications in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus
- M.E. TELNOVA, E.V. GONCHAROVA, N.S. MARTIROSYAN, I.A. KUZINA  
A Comprehensive Approach to the Management of Patients with Obesity and Insulin Resistance

## Clinical Lectures

- M.R. BEROEVA, A.M. MKRTUMYAN  
The Effect of COVID-19 on Reproductive and Erectile Functions in Men
- E.V. BIRYUKOVA, M.V. SHINKIN, A.A. STARSHINOVA  
Prediabetes Is an Urgent Medical and Social Problem of Our Time
- N.A. CHERNIKOVA  
Modern Possibilities of Diabetes Mellitus Management

## Medical Forum

- 100 Years of Metformin:  
the Sight into the Future Based on Rich Experience of the Past
- Cardiorenal Shield for the Comorbid Patient with Type 2 Diabetes Mellitus
- Patient Oriented Approach to the Therapy of the Comorbid Patient with Type 2 Diabetes Mellitus

# IV Московский неврологический конгресс



## Эндоваскулярное лечение ишемического инсульта



здание правительства Москвы,  
Новый Арбат, 36

**ОЧНО И ОНЛАЙН**

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

**21-22  
ИЮНЯ  
2023**

**ОРГАНИЗАТОР**

Центр атеротромбоза

ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»

**ПРИ ПОДДЕРЖКЕ**



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

**ОРГАНИЗАЦИОННО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ИСПОЛНИТЕЛЬ**





Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

## Результаты первого ретроспективного исследования алоглиптина по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в России ARRIVAL

В.В. Фадеев, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Валентин Викторович Фадеев, walfad@mail.ru

Для цитирования: Фадеев В.В. Результаты первого ретроспективного исследования алоглиптина по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в России ARRIVAL. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (12): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-12-6-14

*Ингибитор дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) алоглиптин – перспективный сахароснижающий препарат (ССП) с низким риском гипогликемий и значительной кардиобезопасностью.*

**Цель.** Целью наблюдательного ретроспективного исследования стал сравнительный анализ влияния алоглиптина и других ССП на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), достижение/удержание гликемических целей и частоту сердечно-сосудистых событий.

**Материал и методы.** В анализ вошли данные электронных медицинских карт (ЭМК) на основании соглашения о передаче обезличенных данных пациентов с сахарным диабетом 2 типа из 129 медицинских организаций 14 субъектов Российской Федерации. На первом этапе учитывали все ЭМК, соответствующие критериям включения/невключения ( $n = 90\,546$ ), на втором – количественные исходы согласно псевдорандомизации по 28 исходным переменным ( $n = 71\,932$ ). Анализируемые ССП включали алоглиптин, метформин, другие иДПП-4, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и производные сульфонилмочевины (ПСМ).

**Результаты.** Алоглиптин продемонстрировал максимальную степень снижения гликемии – на 0,5 ммоль/л ( $p < 0,004$ ). В группе иНГЛТ-2 динамика изменений не достигла статистической значимости, что определило преимущество алоглиптина ( $p = 0,0002$ ). На фоне алоглиптина отмечалось максимальное снижение уровня HbA1c ( $-0,8\%$ ;  $p < 0,0001$ ) в отсутствие такового в группах других иДПП-4 и иНГЛТ-2. К окончанию наблюдения доли пациентов с целевым значением HbA1c составили 85% в группе алоглиптина, 63% в группе ПСМ, 67% в группе метформина и 38% в группе иНГЛТ-2. Алоглиптин обеспечивал удержание гликемического контроля чаще, чем другие иДПП-4 ( $p = 0,01$ ). Отмечено превосходство алоглиптина относительно ПСМ ( $p = 0,007$ ) и метформина ( $p = 0,03$ ). При анализе безопасности в группе алоглиптина регистрировалось наименьшее число неблагоприятных событий, включая острые нарушения мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда и другие значимые кардиоваскулярные события. Наибольшее их число было в группе ПСМ. Гипогликемия фиксировалась только в группах ПСМ и метформина.

**Выводы.** Алоглиптин продемонстрировал преимущество перед другими ССП в отношении влияния на уровень HbA1c, достижение/удержание гликемических целей и кардиобезопасности.

**Ключевые слова:** алоглиптин, сахарный диабет 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, кардиобезопасность

### Введение

Сахарный диабет (СД) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, распространенность которого в мире неуклонно возрастает [1–3]. Согласно данным экспертов Международной диабетической федерации, в 2021 г. СД был диагностирован у 537 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет. К 2030 г. глобальное бремя СД может составить 643 млн человек, к 2045 г. –

783 млн. Увеличение продолжительности жизни населения тесно связано с ростом заболеваемости СД 2 типа, частота выявления которого во взрослой популяции составляет 90–95% [1–3]. В России, согласно результатам первого национального эпидемиологического исследования NATION, распространенность СД 2 типа составила 5,4%. При этом у 54% пациентов заболевание было диагностировано впервые [4].





В 2021 г. СД стал причиной 6,7 млн смертей [5]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения указывают, что с 2000 по 2019 г. смертность от диабета увеличилась на 3% [3]. Больные СД относятся к группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Установлено, что в данной популяции он в два – четыре раза выше, чем в общей популяции [6]. Формирование нестабильных атеросклеротических бляшек, характерное для СД, увеличивает риск развития острого коронарного синдрома, который имеет более пессимистический прогноз у пациентов с диабетом по сравнению с лицами с нормогликемией. Так, смертность при остром коронарном синдроме у больных СД 2 типа в три раза выше [1]. Макроангиопатия становится причиной смерти более 60% страдающих СД 2 типа [6].

Закономерно повышается интерес к сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов (ССП) [7, 8], прежде всего в отношении гипогликемий как независимого фактора риска возникновения сердечно-сосудистых событий [7, 9]. Именно поэтому в современных рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов на старте лечения СД 2 типа предпочтение отдается ССП с низким риском развития гипогликемий [10, 11].

К сахароснижающим препаратам с низким риском гипогликемий относятся ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), или глиптины [1, 7, 9]. Плейотропные эффекты глиптинов определяют их кардиобезопасность. Препараты данной группы могут быть востребованы у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [1, 2, 9].

Алоглиптин – новый высокоселективный иДПП-4, обеспечивающий значительное снижение постпрандиальной концентрации глюкозы у пациентов с СД 2 типа [9, 12, 13]. Алоглиптин уменьшает гипертрофию миокарда, интерстициальный фиброз и диастолическую дисфункцию, хорошо переносится пациентами, в том числе пожилыми, а также страдающими почечной и/или печеночной недостаточностью [2].

В рамках 26-недельного рандомизированного контролируемого исследования было показано, что у 329 пациентов, не достигших целевых значений гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ ), монотерапия алоглиптином в дозах 12,5 и 25 мг способствовала его снижению на  $-0,56$  и  $-0,59\%$  соответственно по сравнению с приемом плацебо ( $p < 0,001$ ). Положительная динамика отмечалась уже к четвертой неделе лечения ( $p < 0,001$ ). Уменьшение уровня глюкозы плазмы натощак регистрировалось через неделю и сохранялось на протяжении 26 недель наблюдения [12, 14, 15].

В 2013 г. было завершено многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование EXAMINE, основной целью которого стала оценка сердечно-сосудистого риска, связанного с применением новых ССП у пациентов с СД 2 типа. В исследовании приняло участие 5380 человек из 49 стран. При анализе трехкомпонентной конечной точки больших нежелательных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE), которая включала смертельные исходы от сердечно-сосудистых причин, нефатальный острый инфаркт миокарда (ОИМ) и нефатальный инсульт (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)), частота развития

событий в группе алоглиптина составила 11,3%, в группе плацебо – 11,8% ( $p < 0,001$ ) [9, 13, 16, 17].

В рамках крупного постмаркетингового многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования ENDURE анализировались продолжительность сохранения эффекта и безопасность комбинации алоглиптина и метформина по сравнению с комбинацией глипизиды и метформина. В исследовании приняли участие 2639 пациентов. Через 104 недели исследования уровень глюкозы плазмы натощак снизился на 0,05 и 0,18 ммоль/л у получавших алоглиптин в дозах 12,5 и 25 мг и увеличился на 0,30 ммоль/л у принимавших глипизид ( $p < 0,001$ ). Снижение концентрации  $HbA_{1c}$  достигло 0,68, 0,72 и 0,59% в группах алоглиптина в дозах 12,5 и 25 мг и глипизиды соответственно. Среднее изменение массы тела составило  $-0,68$ ,  $-0,89$  и  $+0,95$  кг соответственно ( $p < 0,001$ ). Частота развития подтвержденных MACE – 0,7, 0,9 и 1,3% соответственно [9, 12, 13, 18].

С мая 2016 г. по август 2018 г. на базе 53 российских клинических центров было проведено многоцентровое неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование ENTIRE с участием 1399 пациентов с СД 2 типа. Целевых показателей  $HbA_{1c} < 7,0\%$  достигли 52% получавших алоглиптин в течение шести месяцев. Среднее изменение показателя составило  $-1,2 \pm 1,0\%$  [19]. Дополнительный анализ результатов в рамках проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования ENTIRE верифицировал снижение  $HbA_{1c}$  более чем на 0,5% у 73,5% больных. Уменьшение массы тела зафиксировано у 76,6% в среднем на  $2,6 \pm 4,2$  кг, а уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – у 74,7%. Снижение артериального давления (АД) отмечено у 59% пациентов. Систолическое артериальное давление (САД) в среднем снизилось на  $5,9 \pm 0,3$  мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) – на  $2,7 \pm 0,2$  мм рт. ст. [20]. В рамках систематического обзора, проведенного Н.А. Петуниной и соавт., было показано, что у пациентов с СД 2 типа с высокой вероятностью MACE и сохраненной функцией почек алоглиптин снижал риск достижения трехкомпонентных (отношение риска (ОР) 0,81 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,65–0,99) и четырехкомпонентных (ОР 0,82 (95% ДИ 0,65–0,99)) MACE, а также смертей от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,61 (95% ДИ 0,41–0,92)) [21]. Трехкомпонентная конечная точка MACE включала оценку частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых причин, нефатального ОИМ и нефатального инсульта (ОНМК), четырехкомпонентная – дополнительно оценку частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии.

Во всех исследованиях применение алоглиптина характеризовалось благоприятным профилем безопасности и минимальным риском развития гипогликемий [9, 12–15, 18–20].

Таким образом, для алоглиптина была показана высокая эффективность при СД 2 типа, хороший профиль безопасности, в том числе кардиологической, и низкий риск развития гипогликемий.

Хорошие перспективы алоглиптина у коморбидных пациентов с СД 2 типа генерируют проведение исследований в разных субпопуляциях [22, 23].



Целью настоящей публикации стало представление результатов другого неинтервенционного исследования, проводившегося в России для сравнения влияния алоглиптина и других доступных к настоящему времени пероральных ССП на уровень HbA1c, достижение и удержание целевой гликемии, а также на частоту сердечно-сосудистых осложнений.

## Материал и методы

Наблюдательное ретроспективное сравнительное исследование эффективности и безопасности алоглиптина и других пероральных ССП у пациентов с СД 2 типа было проведено с использованием электронных медицинских карт (ЭМК).

Материалом исследования стала информация, накопленная на платформе интегральной аналитики к 5 сентября 2022 г. Это были деперсонифицированные ЭМК 10 509 204 пациентов, проходивших обследование и лечение в 129 медицинских организациях 14 субъектов России.

Формирование базы данных из обезличенных электронных медицинских записей, обработку результатов и статистический анализ генерировал внешний провайдер ООО «К-Скай». Для извлечения информации из ЭМК использовали структурированные запросы к базе данных, язык PL/pgSQL, методы NLP, поиск по тексту (регулярные выражения), алгоритмический поиск по условию (параметры лабораторных данных), группировку и агрегацию формализованных данных разных типов (текстовые, численные), парсинг данных (методы сводных таблиц). Обработка результатов базировалась на применении библиотеки языка Python.

Таблица 1. Анализируемые клинические и лабораторные/функциональные переменные

Переменные/показатели	Описание
<i>Клинические переменные</i>	
Статус СД 2 типа	Длительность СД 2 типа Уровень HbA1c Количество пероральных ССП Исходное достижение целевой гликемии Уровень глюкозы плазмы крови натощак
Коморбидность	Артериальная гипертензия Сердечно-сосудистые заболевания Хроническая болезнь почек Гипертрофия левого желудочка Статус курения
<i>Лабораторные показатели/функциональные переменные</i>	
Биохимические показатели	Уровень ХС Уровень ЛПНП Уровень ЛПВП Уровень триглицеридов Уровень креатинина
Функциональные переменные	Значение САД Значение ДАД Значение СКФ

Примечание: ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе в анализ включались ЭМК всех пациентов, соответствующих критериям включения/невключения. На втором этапе для устранения систематических различий при анализе количественных исходов в сравниваемых группах применялась псевдорандомизация (propensity score matching) по 28 исходным переменным (табл. 1 и 2).

Время пребывания под наблюдением определялось как количество лет от индексной даты до даты первого возникновения события или до даты окончания наблюдения, в зависимости от того, что произошло раньше.

Обезличенные медицинские записи из лечебно-профилактических медицинских учреждений включались в анализ на основании соглашения о передаче обезличенных данных. Критериями включения записей ЭМК в исследование стали:

- ✓ возраст пациента  $\geq 18$  лет;
- ✓ подтвержденный диагноз СД 2 типа;
- ✓ факт назначения пероральных ССП.

Из анализа исключались ЭМК пациентов с установленным диагнозом СД 1 типа.

С целью проведения ретроспективного сравнительного анализа эффективности и безопасности алоглиптина и других схем лечения СД 2 типа в условиях реальной клинической практики в России ЭМК были распределены на пять групп в зависимости от типа сахароснижающей терапии: алоглиптин, метформин, иДПП-4, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и производные сульфонилмочевины (ПСМ). Препараты назначались в соответствии с рутинной медицинской практикой. Терапия за время наблюдения не менялась.

В рамках исследования анализировались антропометрические и демографические данные ЭМК пациентов: пол, возраст, вес, индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии. Проводились регистрация и анализ сопутствующей терапии: прием антигипертензивных и гиполипидемических средств, антиагрегантов и антикоагулянтов, а также других препаратов, показанных при ССЗ. Анализируемые в рамках проекта клинические и лабораторные/функциональные переменные представлены в табл. 1.

С целью всестороннего анализа эффективности и безопасности алоглиптина по сравнению с таковыми других ССП дополнительно были рассчитаны следующие параметры:

- 1) функциональный класс пациентов;
- 2) удержание гликемического контроля в зависимости от функционального класса пациентов;
- 3) количество ССП в схеме лечения;
- 4) время наблюдения в месяцах;
- 5) время от постановки диагноза СД 2 типа до начала сахароснижающей терапии в месяцах.

Функциональный класс присваивался в зависимости от наличия определенных критериев [11]:

- первый класс – молодой возраст (до 44 лет), отсутствие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ);
- второй класс – средний возраст (45–59 лет) и отсутствие АССЗ или молодой возраст и наличие АССЗ;
- третий класс – средний возраст и наличие АССЗ или пожилой возраст ( $\geq 60$  лет), отсутствие АССЗ и функционально независимые;



- четвертый класс – пожилой возраст, наличие АССЗ и функционально независимые;
- пятый класс – пожилой возраст, функционально зависимые.

С целью повышения релевантности данных на втором этапе исследования с помощью методики propensity score matching в соответствии с 28 анализируемыми параметрами были подобраны пары алоглиптин/ССП:

- алоглиптин и другие иДПП-4 – 151 пара пациентов;
- алоглиптин/иНГЛТ-2 – 236 пар;
- алоглиптин/ПСМ – 151 пара;
- алоглиптин/метформин – 151 пара пациентов.

В отношении алоглиптина/иНГЛТ-2 отобрано 26 параметров. Параметры «HbA1c» и «удержание гликемического контроля» не были включены из-за их малого объема в группе иНГЛТ-2.

Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического, 95%-ного ДИ, стандартного отклонения, медианы, межквартильного диапазона, минимума и максимума.

По результатам исследования проводилась проверка статистических гипотез. Для проверки в случае нормального распределения количественных признаков использовался t-тест Стьюдента. В отсутствие нормаль-

ного распределения признака сравнение в независимых выборках осуществляли с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. В зависимых выборках применяли критерий Вилкоксона. Для оценки нормальности распределения количественных переменных использовали тест Шапиро – Уилка.

Для оценки справедливости нулевой гипотезы (наличие связи между категориальными признаками) применяли хи-квадрат Пирсона. В случае значений ожидаемого явления менее десяти использовали точный критерий Фишера. Связь между двумя количественными показателями при нормальном распределении устанавливали с помощью критерия корреляции Пирсона, при ненормальном распределении – коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты

### Пациенты

На первом этапе в исследование было включено 7 479 153 медицинских записи ЭМК 90 546 пациентов. Основная выборка состояла из данных 71 932 больных, терапия которых не изменилась за все время наблюдения. Исходные характеристики пациентов основной группы представлены в табл. 2.

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов

Параметр	Алоглиптин (n = 819)	Другие иДПП-4 (n = 4582)	иНГЛТ-2 (n = 1613)	ПСМ (n = 19 313)	Метформин (n = 45 605)
Средний возраст, лет	61,3	60,0	57,0	66,2	62,8
Женщины, абс. (%)	520 (63,5)	2881 (62,9)	822 (51,0)	13 179 (68,2)	32 319 (70,9)
Мужчины, абс. (%)	299 (36,5)	1701 (37,1)	791 (49)	6134 (31,8)	13 286 (29,1)
Средний вес, кг	85,2	88,2	93,3	82,6	86,3
Средняя окружность талии, см	103,0	100,3	108,6	100,2	100,1
Средний ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,3	32,3	33,1	31,1	32,3
Среднее время наблюдения, мес.	8,7	11,9	6,3	32,9	29,6
Среднее время от постановки диагноза СД 2 типа до индексной даты, мес.	7,8	8,7	8,9	13,5	11,0
Среднее количество сахароснижающих препаратов в схеме лечения, абс.	1,0	1,0	1,0	1,1	1,0
Средний уровень глюкозы в крови, ммоль/л	9,1	9,3	9,9	9,3	7,81
Средний уровень HbA1c, %	7,5	7,6	8,1	8,4	6,8
Целевой уровень HbA1 перед назначением терапии, %	56,8	57,8	40,5	43,1	80,9
Значение САД, мм рт. ст.	132,6	134,0	132,6	139,4	137,1
Значение ДАД, мм рт. ст.	79,5	81,4	80,7	82,3	82,3
Средний уровень ХС, ммоль/л	5,5	5,16	5,23	5,26	5,4
Средний уровень ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,4	3,3	3,2	3,3	3,4
Средний уровень ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,16	1,28	1,23	1,24	1,31
Средний уровень триглицеридов, ммоль/л	2,19	2,26	2,2	2,1	2,0
Средняя СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	100,9	100,5	122,6	89,2	98,2
Средний уровень креатинина, мкмоль/л	93,3	89,3	84,0	94,6	86,7
Артериальная гипертензия, %	49,2	48,3	45,0	59,4	67,0
Сердечно-сосудистые заболевания, %	33,1	28,5	28,8	43,7	44,8
Хроническая болезнь почек, %	2,6	1,4	0,7	1,7	1,7
Гипертрофия левого желудочка, %	18,4	10,7	7,9	17,7	22,7
Функциональная зависимость, %	0,2	0,4	0,4	0,4	0,4
Прием гипотензивных препаратов, %	54,1	55,4	58,8	50,1	59,9
Прием гиполипидемических препаратов, %	26,5	29,6	38,4	20,6	26,6
Прием антиагрегантов, %	18,4	23,2	25,0	16,0	18,6
Прием антикоагулянтов, %	13,6	10,6	14,0	7,1	8,5

Примечание: ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

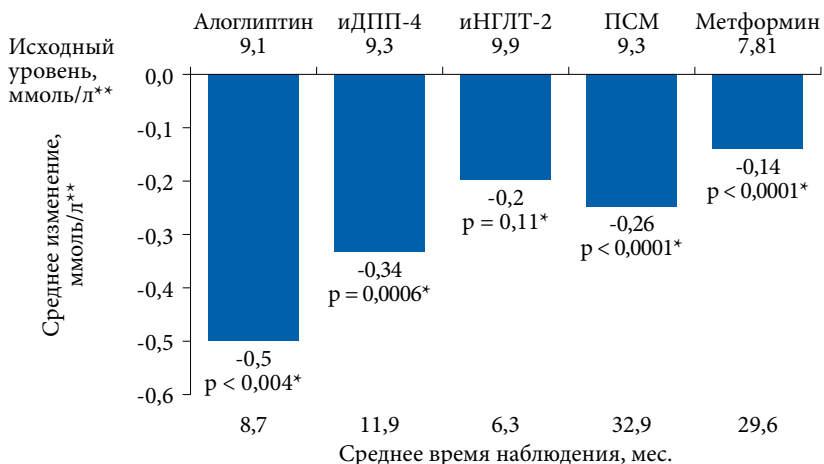


В зависимости от индексной сахароснижающей терапии больные были распределены в пять групп (табл. 3).

При подборе методом propensity score matching пар сравнения алоглиптина с группой других иДПП-4

Таблица 3. Распределение пациентов по группам терапии, абс.

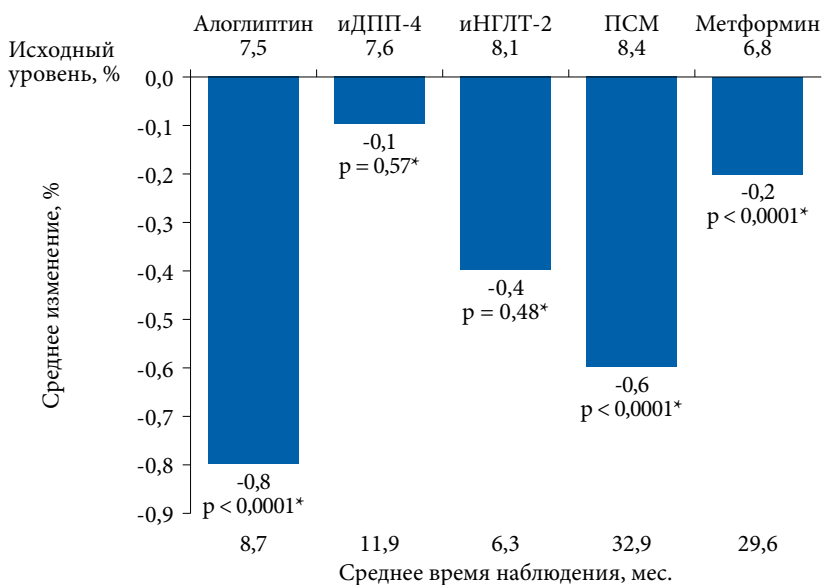
Группа	Первый этап (n = 90 546)	Второй этап (n = 71 932)
Алоглиптин	1024	819
Другие иДПП-4	5734	4582
иНГЛТ-2	2152	1613
ПСМ	24 797	19 313
Метформин	56 839	45 605



\* Достоверность различий между значениями до и после проводимой терапии.

\*\* Глюкоза, определенная в любое время суток.

Рис. 1. Среднее снижение уровня глюкозы в крови на фоне терапии разными пероральными ССП



\* Достоверность различий между значениями до и после проводимой терапии.

Рис. 2. Снижение уровня HbA1c на фоне терапии разными пероральными ССП

статистически значимые различия регистрировались только в отношении возраста пациентов. Так, средний возраст больных был выше в группе алоглиптина. Подобранные по 26 параметрам группы сравнения алоглиптина и иНГЛТ-2 статистически достоверно различались по времени наблюдения, возрасту, уровню глюкозы в крови, ИМТ, ДАД, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), полу, числу пациентов с артериальной гипертензией, ССЗ, гипертрофии левого желудочка и функциональному классу. Исходные уровни глюкозы в крови были достоверно выше в группе иНГЛТ-2, чем в группе алоглиптина, – 9,6 против 9,0 ммоль/л.

Для сравнения группы алоглиптина с группой ПСМ были отобраны пары, сопоставимые по всем 28 оцененным характеристикам. Пары статистически достоверно не различались ни по одному параметру. Отобранные для сравнения группы алоглиптина и метформина пары статистически достоверно различались только по уровню общего холестерина (ХС). Он был выше в группе метформина.

Длительность терапии на первом этапе исследования составила 8,7 (алоглиптин), 11,9 (иДПП-4), 6,3 (иНГЛТ-2), 32,9 (ПСМ) и 29,6 (метформин) месяца. На втором этапе исследования данный показатель был равен 12,7, 14,4, 7,7, 12,6 и 12,4 месяца соответственно.

Исходно в каждой группе ССП применялись в режиме монотерапии. К окончанию наблюдения среднее количество ССП в схеме терапии составило 1,8 (алоглиптин), 2,0 (иДПП-4), 1,7 (иНГЛТ-2) и 1,6 (ПСМ) соответственно. В группе метформина сохранялся режим монотерапии.

## Эффективность

В рамках проведенного исследования алоглиптин продемонстрировал максимальную степень снижения средней гликемии – на 0,5 ммоль/л (p < 0,004) (рис. 1). Следует отметить, что при сравнении группы алоглиптина с группой иНГЛТ-2 было отмечено статистически достоверное различие по уровню глюкозы в крови в пользу исследуемого ССП (p = 0,0002). При этом в группе иНГЛТ-2 динамика показателя не достигла порога статистической значимости.

Анализ динамики уровня HbA1c показал, что в группах получавших алоглиптин отмечалось максимальное снижение показателя. Среднее изменение уровня HbA1c относительно исходных значений составило -0,8% (p < 0,0001) (рис. 2). Снижение HbA1c не достигло порога статистической значимости в группах иДПП-4 и иНГЛТ-2. Доля пациентов с целевым уровнем HbA1c к окончанию наблюдения в группе принимавших алоглиптин составила 85% (рис. 3). Наименьшее значение было получено для группы иНГЛТ-2 – 38%. При включении в терапию СД 2 типа ПСМ и метформина доля пациентов с целевым значением HbA1c составила 63 и 67% соответственно. Удержание гликемического контроля достигалось достоверно чаще в группе алоглиптина по сравнению с группой других иДПП-4 (p = 0,01). Отмечено



статистически достоверное различие по количеству пациентов с удержанием гликемического контроля в группах алоглиптина по сравнению с группой ПСМ ( $p = 0,007$ ) и группой метформина ( $p = 0,03$ ) в пользу исследуемого ССП.

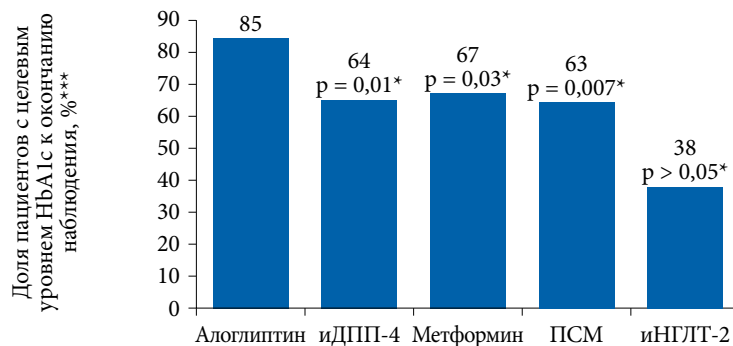
### Безопасность

При оценке частоты сердечно-сосудистых событий на фоне терапии разными классами пероральных ССП установлено, что в группе алоглиптина она была наименьшей, включая ОНМК, ОИМ и МАСЕ (рис. 4). Наибольшее число неблагоприятных событий, включая сердечно-сосудистую смерть, смерть от всех причин, ОНМК и МАСЕ, зафиксировано в группе ПСМ. Гипогликемия зафиксирована только в группах ПСМ и метформина.

### Обсуждение результатов

Впервые в Российской Федерации было проведено исследование по оценке клинических преимуществ терапии алоглиптином перед другими ССП у пациентов с СД 2 типа в условиях реальной клинической практики на основе анализа большой базы данных ЭМК. Анализ большой популяции пациентов ( $n = 71\,932$ ) из 14 субъектов России, проводившийся с учетом широкого спектра переменных и подбором пар для сравнения по 28 параметрам, обеспечивает высокую репрезентативность полученных результатов.

В ходе исследования подтверждено наличие клинических преимуществ алоглиптина перед другими иДПП-4, ПСМ и метформином в отношении удержания гликемического контроля. В рамках проведенного ретроспективного анализа ЭМК статистически достоверное уменьшение уровня глюкозы в крови отмечалось в группах алоглиптина, иДПП-4, ПСМ



Параметр	Алоглиптин	иДПП-4	Метформин	ПСМ	иНГЛТ-2
Среднее время наблюдения, мес.	12,7	14,4	12,4	12,6	7,7
Средняя длительность СД 2 типа, мес.	15,0	15,8	15,0	12,9	15,5
Количество рандомизированных пациентов, абс.**	151	151	151	151	236

\* Достоверность различий между группой алоглиптина при сравнении с каждой из групп пероральных ССП в отдельности.  
 \*\* По методике propensity score matching.  
 \*\*\* Целевой уровень HbA1c определялся на основе алгоритмов индивидуализированного выбора целей терапии, включавших возраст пациентов, наличие АССЗ в анамнезе, степень функциональной зависимости и наличие астении/деменции, и чаще всего был  $< 7\%$ .

Рис. 3. Удержание гликемического контроля на фоне терапии разными пероральными ССП

и метформина. Отсутствие статистической значимости динамики параметра в группе иНГЛТ-2, вероятно, обусловлено коротким периодом наблюдения (в среднем 6,3 месяца). Наибольшее снижение среднего уровня глюкозы в крови после лечения зафиксиро-

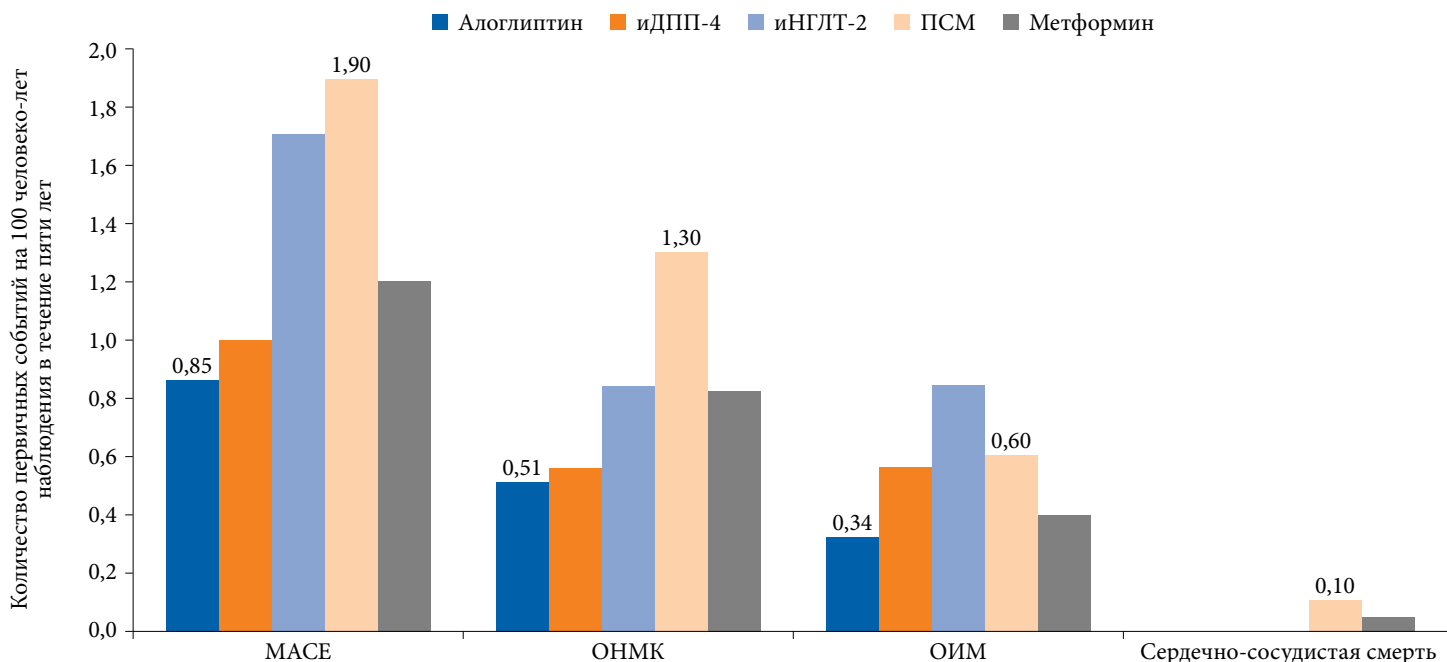


Рис. 4. Частота сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии разными пероральными ССП



ровано в группе алоглиптина (на 0,5 ммоль/л), наименьшее – в группе метформина (на 0,14 ммоль/л). В группе алоглиптина также отмечалось наибольшее изменение среднего значения HbA1c – -0,8%. Это соответствует опубликованным ранее результатам клинических исследований.

Адекватно подобрать пары для сравнения групп алоглиптина и иНГЛТ-2 не удалось, поэтому достоверно судить о преимуществах того или иного препарата не представляется возможным.

Отсутствие статистически значимого различия между группой алоглиптина и группами ПСМ и метформина по уровням глюкозы в крови и HbA1c может быть связано с небольшим периодом наблюдения, который в группах сравнения не превышал 14 месяцев, что, скорее всего, недостаточно для выявления статистически значимой разницы в терапевтическом эффекте различных видов сахароснижающей терапии.

Статистически значимых различий по количеству неблагоприятных событий в группах сравнения не выявлено.

Таким образом, ретроспективный анализ ЭМК для оценки распространенности, характеристик пациентов, текущих схем лечения и клинических исходов СД 2 типа в условиях российской реальной клинической практики продемонстрировал ряд преимуществ алоглиптина. Результаты могут быть использованы в качестве научной основы при выборе оптимальных режимов сахароснижающей терапии.

## Ограничения

Среди ограничений исследования следует отметить следующие:

- 1) небольшое время наблюдения: в группах алоглиптина, иДПП-4, метформина и ПСМ – 12 месяцев, в группе иНГЛТ-2 – около полугода;
- 2) недостаточное количество данных по некоторым показателям, в частности при подборе пар во всех группах сравнения из-за недостаточного количества данных не были учтены такие важные параметры, как статус в отношении курения и уровень ХС-ЛПНП, уровень HbA1c и удержание гликемического контроля не были включены в сравнение групп алоглиптина и иНГЛТ-2 из-за их недостаточности в группе иНГЛТ-2, не удалось адекватно подобрать пары сравнения групп алоглиптина и иНГЛТ-2;
- 3) в связи с ретроспективным дизайном исследования невозможно точно оценить контроль за соблюдением пациентами рекомендаций.

## Заключение

1. При терапии алоглиптином отмечалось максимальное абсолютное снижение уровня HbA1c от исходного – на 0,8% ( $p < 0,0001$ ).
2. Терапия алоглиптином обеспечивала наибольшее среднее снижение уровня глюкозы в крови, определяемого в любое время суток (на 0,5 ммоль/л), по сравнению с группами других иДПП-4, иНГЛТ-2, ПСМ и метформина.
3. Терапия алоглиптином обеспечивала лучшее удержание гликемического контроля ( $> 80\%$ ) по сравнению с другими иДПП-4, ПСМ и метформином.
4. Терапия алоглиптином ассоциировалась с меньшей частотой развития ОНМК, ОИМ и МАСЕ, чем применение иДПП-4, иНГЛТ-2, ПСМ и метформина.
5. Случаи развития гипогликемии регистрировались только в группах ПСМ и метформина. 🌐

## Литература

1. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Овсянникова А.К. Проблемы сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом при остром коронарном синдроме. Медицинский совет. 2016; 4: 100–109.
2. Моргунов Л.Ю. Алоглиптин: эффективность, безопасность, новые возможности. Медицинский совет. 2020; 7: 42–49.
3. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
4. 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.
5. <https://diabetesatlas.org/>.
6. Петунина Н.А., Терехова А.Л. Алоглиптин – новый представитель класса ингибиторов ДПП-4. Ожирение и метаболизм. 2014; 11 (4): 25–31.
7. Петунина Н.А., Терехова А.Л. Надежный выбор в терапии сахарного диабета 2-го типа: фокус на алоглиптин. Медицинский совет. 2019; 21: 138–145.
8. Guidance for Industry on Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes // <https://www.federalregister.gov/documents/2008/12/19/E8-30086/guidance-for-industry-on-diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new-antidiabetic>.
9. Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Потапова С.А. Кардиоваскулярная безопасность глиптинов. Акцент на алоглиптин. Медицинский совет. 2017; 3: 32–37.
10. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации, 2019 // [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy\\_diabet\\_2\\_tipa\\_u\\_vzroslyh.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf).
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
12. Мкртумян А.М. Алоглиптин – эффективный и безопасный ингибитор дипептидилпептидазы-4 в терапии больных сахарным диабетом 2 типа. Фарматека. 2015; 5: 20–27.

# ПОСТАВЬ ДИАБЕТ на паузу



**Випидия**<sup>®</sup>  
алоглиптин

**Випдомет**<sup>®</sup>  
алоглиптин+метформин

↓ нефатального ИМ\*  
↓ -14%<sup>1</sup>

↓ MACE\*\*\*  
↓ -19%<sup>1</sup>

↓ СС смертности\*  
↓ -39%<sup>1</sup>

**Единственный иДПП-4\*, показавший снижение риска  
СС осложнений\*\* у пациентов СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 кв. м<sup>2</sup>**

\*По результатам проведенного субанализа исследования EXAMINE<sup>2</sup> в подгруппе пациентов с СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ИМ - инфаркт миокарда

\*\*Конечная точка MACE - большие нежелательные (неблагоприятные) сердечно-сосудистые события. Комбинированная конечная точка времени до развития всех случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода.

1. Ferreira, et al. BMC Medicine. 2020; 18: 165. URL: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>.

2. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(14):1327-1335. doi:10.1056/NEJM a1305889

Показание первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России не зарегистрировано.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.



100825  
АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия,  
г. Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, 7.  
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.  
Факс: +7 (831) 430-72-13,  
[www.stada.ru](http://www.stada.ru).



Для просмотра  
инструкции  
по применению  
отсканируйте QR-код:

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





13. Аметов А.С., Доскина Е.В. Современные возможности терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Эффективность и кардиобезопасность алоглиптина с точки зрения доказательной медицины. Медицинский совет. 2017; 11: 156–160.
14. Efficacy and safety of alogliptin in subjects with type 2 diabetes // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00286455>.
15. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2008; 31 (12): 2315–2317.
16. Cardiovascular outcomes study of alogliptin in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome (EXAMINE) // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00968708>.
17. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (14): 1327–1335.
18. Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16 (12): 1239–1246.
19. Шестакова М.В., Качко В.А. ENTIRE: исследование реальной клинической практики применения алоглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в РФ. РМЖ. 2019; 8 (1): 3–10.
20. Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Качко В.А. Особенности применения алоглиптина у различных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дополнительные результаты исследования ENTIRE. *Проблемы эндокринологии*. 2020; 66 (2): 49–60.
21. Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Валеева Ф.В. Сердечно-сосудистые исходы на фоне терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в зависимости от функции почек и комбинации с метформином: систематический обзор. *Фарматека*. 2022; 29 (11): 2–12.
22. Дубинина И.И., Берстнева С.В., Кузин М.Н., Никифорова Л.В. Опыт применения алоглиптина в лечении больных коморбидной патологией: сахарный диабет 2 типа и гипотиреоз. Сборник тезисов. 2018. С. 279–280.
23. Галстян Г.Р., Демура С.А., Масиенко М.С., Бухаров К.Г. Метаанализ сравнительной клинической эффективности и безопасности ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа и препаратов сульфонилмочевины. Актуальность проведения фармакоэкономического анализа. 2018. С. 61–62.

## Results of the First Retrospective Study of Alogliptin Compared with Other Oral Hypoglycemic Drugs in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Russia ARRIVAL

V.V. Fadeev, Corresponding member of the RASci., MD, PhD, Prof.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Valentin V. Fadeev, walfad@mail.ru

*The dipeptidyl peptidase type 4 (iDPP-4) inhibitor alogliptin is a promising hypoglycemic drug (HGD) with a low risk of hypoglycemia and significant cardiac safety.*

**Purpose.** *The purpose of this observational retrospective trial was to compare the effects of alogliptin and other HGDs on glycated hemoglobin (HbA1c), achievement/maintenance of glycemic targets, and incidence of cardiovascular events.*

**Material and methods.** *The analysis included data from electronic medical records (EMR; based on the Anonymous Data Transfer Agreement) of patients with type 2 diabetes mellitus from 129 medical organizations in 14 constituent departments of the Russian Federation. The first part were included all EMRs (n = 90 546) that met the inclusion/exclusion criteria; at the second one were analyzed quantitative outcomes according to pseudo-randomization for 28 initial variables (n = 71 932). There were analyzed alogliptin, metformin, iDPP-4, sodium-dependent glucose transporter type 2 inhibitors (iSGLT-2), and sulfonylurea derivatives (SUMs).*

**Results.** *The maximal glycemic reduction were 0.5 mmol/l (p < 0.004) on alogliptin. There was not significance decrease in the iSGLT-2; therefore alogliptin had been excellence (p = 0.0002). On alogliptin, there was a maximum decrease in HbA1c (-0.8%; p < 0.0001) without changes in the groups of other iDPP-4 and iSGLT-2. By the end of follow-up, the proportions of patients with targeted HbA1c were 85% (alogliptin), 63% (SUMs), 67% (metformin), and 38% (iSGLT-2). Alogliptin provided retention of glycemic control more often than other iDPP-4 (p = 0.01). The advantage of alogliptin relative to SUMs (p = 0.007) and metformin (p = 0.03) was noted. In the safety analysis, the alogliptin group had the fewest adverse events, including acute cerebrovascular accident, acute myocardial infarction, and other significant cardiovascular events. The greatest number of adverse events was in the SUMs group. Hypoglycemia occurred only in the SUMs and metformin groups.*

**Conclusions.** *Alogliptin has been shown to be superior to other in terms of HbA1c, achievement/maintenance of glycemic targets, and cardiac safety.*

**Key words:** *alogliptin, type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, cardiac safety*



## Май

10 ср	Лекция Петра Владимировича Царькова Лапароскопическая лимфодиссекция при раке ободочной кишки	САМАРА
11 чт	Вебинар с профессором И.А. Золотухиным Патогенетические звенья хронических заболеваний вен и геморроя – совместная работа сосудистого хирурга и колопроктолога	ОНЛАЙН
24 ср	37-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Хирургический практикум: рак левой половины ободочной кишки	ОНЛАЙН
25 чт	Съезд хирургов Актуальные вопросы колоректальной хирургии	Тула
27 сб	38-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Мультидисциплинарный подход к лечению проктологических пациентов	ОНЛАЙН

## Сентябрь

15 пт	Российская школа колоректальной хирургии - 2023	МОСКВА
16 сб	Российская школа колоректальной хирургии - 2023	МОСКВА
17 вс	Российская школа колоректальной хирургии - 2023	МОСКВА

## Октябрь

20 пт	59-й мастер-класс Российской школы колоректальных хирургов Хирургический практикум: рак правой половины ободочной кишки	САМАРА
21 сб	60-й мастер-класс Российской школы колоректальных хирургов Общая проктология: узкие вопросы узкой специальности	САМАРА

## Ноябрь

7 вт	22-й онлайн онкологический консилиум ККМХ ПМГМУ им. И.М. Сеченова Нейроэндокринные опухоли толстой кишки	ОНЛАЙН
17 пт	39-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Хирургический практикум: рак поперечно-ободочной кишки	ОНЛАЙН
18 сб	40-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Острые вопросы «острой» проктологии	ОНЛАЙН

## Декабрь

15 пт	41-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Хирургический практикум: брюшно-анальная резекция прямой кишки	ОНЛАЙН
16 сб	42-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Малоинвазивная проктология - что нового?	ОНЛАЙН
26 вт	23-й онлайн онкологический консилиум ККМХ ПМГМУ им. И.М. Сеченова Наследственный колоректальный рак и наследственные синдромы	ОНЛАЙН





<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

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

# Финеренон – новый высокоселективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов для профилактики кардиоренальных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, С.В. Подачина, к.м.н.<sup>1</sup>, И.В. Соловьева, к.м.н.<sup>2</sup>

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

Для цитирования: Мкртумян А.М., Подачина С.В., Соловьева И.В. Финеренон – новый высокоселективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов для профилактики кардиоренальных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (12): 16–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-12-16-28

*Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина смерти в мире. Сочетание ССЗ с сахарным диабетом (СД) и поражением почек во много раз утяжеляет состояние больных и увеличивает риск смерти. Обязательными для таких пациентов являются изменение образа жизни, назначение гипотензивной терапии, а также терапии, корректирующей гиперлипидемию и гликемию.*

*В последние годы привлекают внимание и другие патогенетические механизмы поражения органов-мишеней, на которые можно воздействовать. Установлено, что минералокортикоидные рецепторы (МКР) и их высокая активность вносят серьезный вклад в развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) и ССЗ при СД 2 типа за счет стимулирования процессов воспаления и фиброза.*

*Применение антагонистов МКР (АМКР) в лечении ХБП у пациентов с СД 2 типа патогенетически обоснованно, однако имеет ряд серьезных практических ограничений. Разработка и внедрение препаратов нового класса селективных нестероидных АМКР (нсАМКР) нацелены на преодоление существующих барьеров, характерных для стероидных АМКР.*

*На данный момент времени финеренон является первым и единственным нсАМКР с надежной доказательной базой в отношении пациентов с ХБП и СД 2 типа, что делает его безальтернативным препаратом для воздействия на патофизиологический путь гиперактивации МКР с целью кардионефропротекции.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, минералокортикоидные рецепторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, кардионефропротекция

**Т**есная связь функционирования эндокринной системы с деятельностью почек и сердца хорошо известна. Сердце является метаболически активным органом, чувствительным к изменению водно-электролитного баланса и объема циркулирующей крови. Работа почек зависит от адекватной перфузии и гормонального статуса. Это симбиотическое взаимодействие трех систем определяет гомеостаз функционирования. Неудивительно, что сахарный диабет (СД) 2 типа часто сопряжен с сер-

дечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и хронической болезнью почек (ХБП). Менее чем у 10% пациентов имеет место изолированный СД 2 типа, то есть без ССЗ или ХБП. В большинстве случаев наблюдается сочетанная патология [1, 2].

Безусловно, СД 2 типа является пусковым фактором поражения почек и сердечно-сосудистой системы, двунаправленная связь между которыми определяет взаимоотношения характер поражения данных органов-мишеней. Связь сердца и почек, при кото-



рой нарушение в одном органе может приводить к дисфункции другого, определена как кардиоренальный синдром (КРС). В настоящее время выделяют пять типов КРС: первый и третий типы характеризуют острые нарушения, второй и четвертый типы описывают хронические состояния, пятый тип – одновременное поражение органов вследствие острых или хронических системных нарушений, таких как сепсис или амилоидоз. В случае поражения почек и сердца вследствие СД 2 типа имеет место КРС второго и четвертого типов, то есть нарушения в работе сердечно-сосудистой системы обуславливают нарушение функционирования почек, а развитие ХБП потенцирует поражение сердца и ССЗ [3, 4].

Интерес к КРС определяется не только практической актуальностью проблемы, но и появлением новых препаратов, обладающих потенциалом воздействия на патофизиологические процессы, лежащие в основе взаимного поражения и утяжеления течения ХБП и ССЗ у пациентов с СД 2 типа.

Патологическая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и минералокортикоидных рецепторов (МКР) рассматривается как один из механизмов развития КРС. Блокирование данного патофизиологического пути у пациентов с ХБП и СД 2 типа способно разорвать порочный круг взаимоотягощающего поражения почек и сердца [1, 5].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – альтернативные опции, вошедшие в клиническую практику более двух десятилетий назад и в настоящее время являющиеся стандартной терапией у пациентов с КРС вследствие СД. Появление первого представителя класса селективных нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов (нсАМКР) финеренона для одновременной нефро- и кардиопротекции ознаменовало новую веху в терапии пациентов с ХБП, развившейся на фоне СД 2 типа [1, 6].

### **Патофизиология ренин-ангиотензин-альдостероновой системы**

Основными механизмами старения организма, метаболических нарушений и хронических заболеваний являются хроническое воспаление и окислительный стресс. Эти процессы находятся в тесной связи. Известно, что окислительный стресс характеризуется повышенной продукцией свободных радикалов, нарушением окислительно-восстановительного баланса, повреждением клетки и даже ее гибелью.

Долгое время РААС представлялась как система, предназначенная для контроля водного и солевого гомеостаза в организме. Научные исследования доказали роль РААС в качестве одного из главных источников хронического воспаления и окислительного стресса [7–9].

Функционирование РААС ранее описывалось как линейный каскад реакций, финальным этапом которого была регуляция секреции альдостерона. Клетками

юкстагломерулярного аппарата почек синтезируется ренин, необходимый для превращения ангиотензиногена – белка, синтезируемого клетками печени, в ангиотензин 1 (АТ-1). АТ-1 обладает слабым вазоконстрикторным эффектом. Под влиянием АПФ, который синтезируется и секретируется клетками почечных канальцев и интерстициальными клетками легочной ткани, АТ-1 превращается в мощный вазоконстриктор – ангиотензин 2 (АТ-2), который стимулирует секрецию альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников [10, 11]. Однако важно помнить, что АТ-2 не является единственным триггером секреции альдостерона. В качестве стимуляторов синтеза альдостерона также выступают лептин, адренокортикотропный гормон, допамин, эндотелин, серотонин, вазопрессин, ацетилхолин, ионы калия. Повышение уровня калия всего на 2 промилле приводит к увеличению уровня альдостерона на 25% [12, 13]. Секретируемый в кровь альдостерон практически не связывается с белками плазмы и циркулирует в свободном виде. При исследовании уровня альдостерона в крови необходимо учитывать, что на результат анализа могут влиять количество натрия, потребленного с пищей, положение тела, время суток. Уровень гормона минимален утром и в положении лежа, максимален – во второй половине дня и в вертикальном положении (сидя, стоя). С возрастом нормальный уровень альдостерона в плазме может уменьшиться [12, 14].

В последние годы понимание о путях функционирования РААС расширилось. Установлены альтернативные пути, которые обходят как ренин, так и АПФ и стимулируют выработку ангиотензинов в тканях и клетках. Наличие данных механизмов, а также множества дополнительных стимуляторов выработки альдостерона объясняет феномен ускользания альдостерона, наблюдаемый при применении иАПФ или БРА.

Таким образом, ингибированием начальных звеньев каскада РААС невозможно полностью предотвратить все последствия ее избыточной активации. Для практической медицины это означает, что снижение риска, продемонстрированное в клинических исследованиях иАПФ или БРА, составляет лишь небольшую часть остаточного риска сердечно-сосудистых и почечных событий [13, 15].

### **Минералокортикоидные рецепторы**

Альдостерон, как и другие гормоны, реализует свои эффекты за счет взаимодействия со специфическими белковыми структурами – МКР. Минералокортикоидные рецепторы относятся к семейству стероидных ядерных рецепторов, в которое также входят глюкокортикоидные рецепторы и рецепторы прогестерона и андрогенов [16]. МКР представлены практически во всех тканях организма. Особенно высокая их плотность определяется в клетках почечных канальцев, кардиомиоцитах, клетках эндотелия, клетках нервной системы, фибробластах, миелоидных клетках (макрофагах, нейтрофилах). Минералокортикоидный эффект оказывают и другие гормоны



коры надпочечников, такие как дезоксикортикостерон (ДОК), 18-оксикортикостерон, кортикостерон, кортизол. Гормоны пучкового слоя надпочечников, обладая высоким минералокортикоидным воздействием, в норме его не проявляют, так как дезактивируются специфическими ферментами [9, 13, 16]. Вследствие локализации МКР в различных органах и тканях, таких как почки, сердце, сосуды, сетчатка, центральная нервная система (ЦНС), они способны контролировать гомеостаз и регулировать большое количество биологических процессов. При этом могут быть вовлечены и во множество патофизиологических механизмов повреждения органов-мишеней, которые происходят параллельно, определяя коморбидность у пациентов, в том числе при КРС. Это делает МКР актуальным объектом фундаментальных научных исследований, имеющих непосредственное клиническое значение [9, 15, 17].

До 1990 г. считалось, что МКР экспрессируются только в почках и их основной функцией является регуляция водно-электролитного гомеостаза. При этом полагали, что альдостерон является единственным лигандом МКР и имеет решающее значение для жидкостного, электролитного и гемодинамического гомеостаза. Попадая в кровотоки, альдостерон взаимодействует с МКР эпителиальных клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек нефрона, что, с одной стороны, приводит к увеличению реабсорбции натрия и задержке жидкости, с другой – к усилению экскреции калия и магния. Натрий-задерживающий эффект альдостерона необходим для поддержания гомеостаза в условиях гиповолемии. Понимание роли альдостерона и МКР в регуляции физиологических процессов и патологических процессах существенно расширилось только в последние 30 лет (рис. 1) [9, 13, 18].

На сегодняшний день получены неоспоримые доказательства того, что спектр действия альдостерона лежит далеко за пределами почечных эффектов. Си-

стемная или локальная гиперпродукция гормона вызывает целый ряд патологических реакций, затрагивающих весь организм. Данные патологические эффекты альдостерона реализуются через соответствующие рецепторы гормона, вследствие чего можно говорить о патологических эффектах гиперактивации МКР [9, 19].

В патологических условиях гиперактивация МКР является следствием не только повышения продукции альдостерона, но и активации лиганд-независимых путей стимулирования рецепторов в результате гипергликемии, окислительного стресса, высокой солевой нагрузки, Rac-1 и т.д.

Таким образом, не только избыточная продукция альдостерона, но и другие механизмы гиперактивации МКР, а также увеличение экспрессии самих рецепторов приводят к широкому спектру нарушений, способствующих полиорганному повреждению [20, 21].

В отличие от других видов рецепторов ядерные рецепторы, к которым относятся МКР, преимущественно расположены внутри клеток и способны напрямую взаимодействовать с геномной ДНК, регулируя экспрессию генов, тем самым осуществлять контроль различных биологических процессов в организме. В своей цитоплазматической неактивной форме МКР связаны с белками-шаперонами и различными иммуофилинами. Активация МКР происходит лигандным путем при взаимодействии с альдостероном и другими гормонами или нелигандным путем, после чего реализуются классические медленные (геномные) и быстрые (негеномные) эффекты стимуляции рецепторов [22, 23].

Негеномные эффекты МКР не связаны с проникновением комплекса «гормон – рецептор» в ядро. Они предназначены для быстрого реагирования организма на изменяющиеся условия с целью под-



Гиперактивация МКР может способствовать поражению почек, сердца и развитию КРС у пациентов с СД 2 типа за счет стимулирования воспаления и фиброза

Рис. 1. Эволюция взглядов на вовлеченность альдостерона и МКР в физиологические и патологические процессы

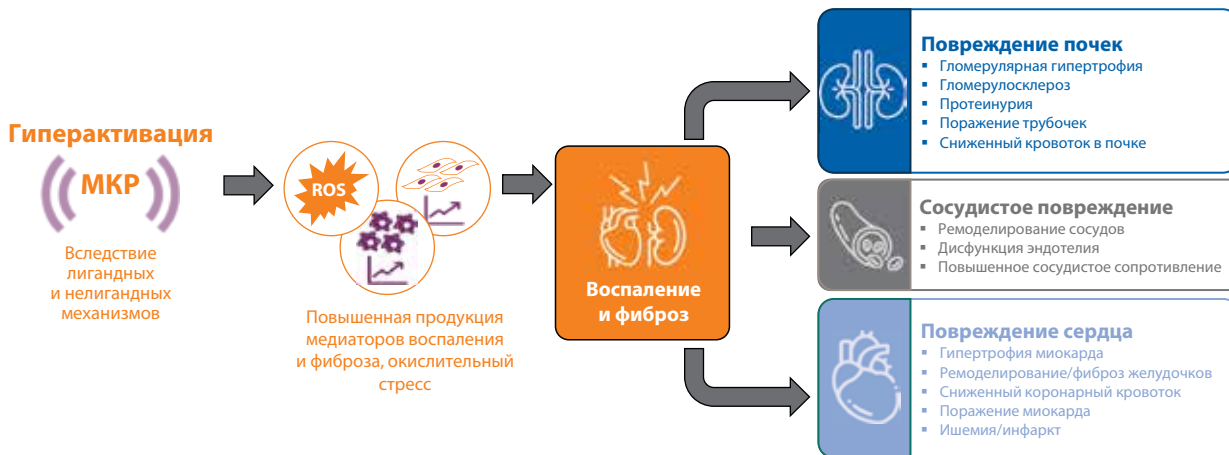


Рис. 2. Последствия гиперактивации МКР в отношении формирования КРС у пациентов с СД 2 типа

держания гомеостаза. Быстрый путь проведения клеточного сигнала опосредован взаимодействием активированного МКР с системой вторичных мессенджеров. Эффект развивается в течение нескольких минут после взаимодействия. Примером негеномного эффекта МКР может служить контроль водно-электролитного гомеостаза. Альдостерон может повысить активность эпителиальных натриевых каналов в почках в течение двух минут за счет негеномных эффектов МКР. При этом активация геномного пути с вовлечением соответствующих генов и синтезом натриевых каналов занимает более 30 минут. К быстрым эффектам МКР, ответственным за поддержание гомеостаза, также относятся регуляция тонуса сосудов (за счет продукции оксида азота (NO)), контроль электрической и сократительной активности миокарда [23, 24]. За счет быстрых негеномных эффектов МКР-сигнальный путь представляет собой высокоадаптивный и мощный механизм контроля гомеостаза.

Геномные эффекты стимуляции МКР требуют значительного времени для транскрипции генов и последующей трансляции белков, однако обеспечивают долгосрочное поддержание гомеостаза [23].

В патофизиологических условиях, например у пациентов с СД 2 типа, может происходить гиперактивация МКР, при которой баланс функционирования МКР-сигнального пути смещается в сторону геномных эффектов, запуская повреждение органов-мишеней и нарушение их функции за счет каскада патологических процессов [24, 25]:

- нарушение водно-электролитного гомеостаза;
- повышение продукции медиаторов воспаления;
- поляризация макрофагов по провоспалительному M1-фенотипу, активация Т-клеток и увеличение образования молекул адгезии;
- повышение продукции медиаторов фиброза и стимуляция пролиферации фибробластов;
- усиление образования коллагена;
- индукция окислительного стресса: увеличение образования активных форм кислорода, экспрессии и активности НАДФ-оксидазы;

- эндотелиальная дисфункция: ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации, снижение активности NO-синтазы;
  - нарушение толерантности к глюкозе.
- Множественные патологические процессы приводят к структурным изменениям и функциональным нарушениям на уровне тканей и органов [9, 26]:
- повреждению клеток и трансформации белков;
  - кальцификации сосудов, увеличению жесткости сосудистой стенки, гемодинамическим нарушениям, повышению артериального давления (АД);
  - гипертрофии, диастолической дисфункции левого желудочка;
  - нарушению сократимости миокарда и сердечного ритма;
  - повышению уровня липидов и атеросклерозу;
  - замещению нормальных анатомических структур фиброзом;
  - инсулинорезистентности.

Вследствие локализации МКР в различных органах и тканях их гиперактивация может характеризоваться полиорганным поражением, которое, в частности, выражается в патологическом ремоделировании сердца и почек с развитием КРС у пациентов с СД 2 типа (рис. 2) [24–26]. Значимая вовлеченность МКР в развитие и прогрессирование повреждения органов-мишеней позволяет предполагать, что системное блокирование гиперактивации МКР в разных органах способно оказать большой спектр положительных терапевтических эффектов. При этом ввиду сложности строения МКР и МКР-сигнального пути эффекты блокирования рецепторов будут также зависеть от механизма связывания препарата с рецептором, который различается у существующих стероидных и нестероидных АМКР (сАМКР и нсАМКР) [15, 25, 27].

### Блокирование гиперактивации МКР и кардионефропротекция

История разработки и применения АМКР первоначально была историей антагонистов альдостерона, поскольку при изучении первых препаратов в 1950-х гг. ставилась цель синтезировать ингиби-



тор почечных эффектов именно этого гормона. В то время основной ролью альдостерона признавался контроль почечной экскреции натрия и калия. Позднее стало ясно, что изучаемые антагонисты альдостерона блокируют специфический рецепторный белок, который обладает высоким сродством не только с альдостероном, но и с рядом других гормонов. Именно поэтому данный класс препаратов получил название АМКР [28].

Вовлеченность дезоксикортикостерон ацетата (ДОКА) – предшественника альдостерона в патологические процессы в почках и сердце была описана еще в 1942 г. в работах Н. Selye [29]. Определение ДНК рецептора альдостерона в 1987 г. позволило получить первое представление о молекулярном механизме действия МКР и роли его гиперактивации в процессах фиброза и воспаления [30]. Впоследствии было проведено большое количество доклинических исследований возможности блокирования эффектов МКР с целью оценки потенциала применения АМКР в клинической практике для предотвращения патологического ремоделирования почек и сердца [28].

Воспалительные изменения и замещение нормальных анатомических структур фиброзом являются анатомической основой ХБП, которая может быть следствием или сопровождаться острым повреждением почек (ОПП).

Острое повреждение почек считается независимым фактором риска как развития, так и прогрессирования ХБП. Каждый эпизод ОПП у пациентов с ХБП и СД вносит значительный вклад в прогрессирование ХБП вплоть до терминальной почечной недостаточности (ТПН) [31].

Экспериментальные исследования, проведенные J. Barrera-Chimal и соавт., показали, что один эпизод ишемического ОПП может вызвать ХБП у крыс, подвергнутых двусторонней ишемии или реперфузии почек. Наблюдение за крысами, перенесшими эпизод ОПП, в течение девяти месяцев выявило характерные для ХБП протеинурию, дисфункцию почек и тяжелые структурные повреждения. Инфильтрация макрофагами, наблюдаемая при ОПП, определяет тяжесть повреждения почечной ткани. МКР макрофагов (миелоидные МКР) могут быть вовлечены в процессы регуляции воспаления и фиброза при ОПП и ХБП и стимулировать поляризацию макрофагов по провоспалительному М1-фенотипу [32, 33]. В одном из экспериментов на модели мыши с ОПП (с двусторонней ишемией или реперфузией) J. Barrera-Chimal и соавт. отметили эффект нсАМКР (финеренона) в предотвращении развития ХБП. Профилактическое введение финеренона характеризовалось отсутствием повышения выработки медиаторов фиброза, в том числе трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), а также протеинурии, фиброза почек и отложения коллагена. Нефропротективный эффект финеренона, вероятно, был обусловлен уменьшением провоспалительной инфильтрации макрофагов и стимулированием поляризации макрофагов до фенотипа М2 (противовоспалительных макрофа-

гов). М2-фенотип представляет собой ранозаживляющий фенотип в острой фазе после ишемического повреждения. Ингибирование МКР способствовало поляризации макрофагов М2 за счет увеличения экспрессии и активации рецептора интерлейкина 4 макрофагов [33].

Значимый вклад в нефропротективный эффект финеренона у мышей с ОПП, вероятно, могло внести и блокирование МКР гладкомышечных клеток. Гиперактивация МКР гладкомышечных клеток, происходящая вследствие лиганд-независимого пути Ras-1 при ОПП, характеризовалась индукцией окислительного стресса, что успешно подавлялось применением нсАМКР [34].

Еще один предполагаемый механизм нефропротективного эффекта блокирования МКР может быть опосредован рецепторами эндотелина В. В опытах на той же модели мышей с ишемическим ОПП было установлено, что почечная ишемия сопровождается усиленным окислительным повреждением, ведущим к окислению цистеиновых остатков до сульфеновой кислоты, модифицирующей рецептор эндотелина В, с последующим подавлением активации эндотелиальной NO-синтазы. Таким образом, в условиях почечного повреждения и ишемии рецептор эндотелина В эндотелиальных клеток не способен стимулировать продукцию NO. Сниженная продукция NO, вазоконстрикция и нарушение перфузии почек приводят к повреждению почечных структур вследствие ишемии. Было показано, что данный патофизиологический путь, опосредованный модификацией рецептора эндотелина В, блокируется нсАМКР [34, 35].

Трансформирующий фактор роста  $\beta$  является важным цитокином, стимулирующим рост фибробластов, дифференцировку и пролиферацию, активирует синтез и отложение коллагена и ингибирует матриксную металлопротеиназу коллагеназы. У крыс с протеинурией продукция TGF- $\beta$  из интерстициальных макрофагов коррелировала с воспалительной инфильтрацией.

Уровень TGF- $\beta$  увеличивается при введении альдостерона и снижается при применении АМКР. У пациентов с СД 2 типа и ХБП отмечается аналогичная корреляционная зависимость между повышением концентрации TGF- $\beta$  и выраженностью альбуминурии – с повышением альбуминурии наблюдается увеличение уровня TGF- $\beta$ , определяемое как в сыворотке крови, так и в моче. У пациентов с тяжелой альбуминурией фиксируется трехкратное повышение экспрессии мРНК почечного TGF- $\beta$  [36]. В регуляцию экспрессии медиаторов фиброза, в том числе TGF- $\beta$ , вовлечены именно МКР, которые в случае гиперактивации способны усиливать экспрессию эффекторных профибротических генов-мишеней [36, 37].

Повышение продукции медиаторов фиброза при гиперактивации МКР не ограничивается почками, а может затрагивать все органы, в клетках которых локализуются данные рецепторы [27]. В более ранних доклинических исследованиях было продемон-



стрировано, что активация МКР может способствовать апоптозу кардиомиоцитов и развитию фиброза, приводя к патологическому ремоделированию миокарда и снижению функции сердца.

С появлением нсАМКР возникает вопрос о существовании различий в эффектах блокирования МКР разными препаратами-антагонистами, речь, в частности, идет о сАМКР спиронолактоне и эплереноне и нсАМКР финереноне [27, 38].

Одно из доклинических исследований, в котором сравнивались эффекты разных классов АМКР, было выполнено на мышинной модели кардиального фиброза, вызванного изопротеренолом. Для изучения антифибротических эффектов финеренон и эплеренон брали в эквивалентных дозах, то есть данные дозы препаратов характеризовались сопоставимыми эффектами в отношении влияния на водно-электролитный гомеостаз. Согласно результатам исследования, финеренон в дозе 10 мг/кг значительно снижал выраженность фиброза в сердце и инфильтрацию сердца макрофагами, тогда как аналогичный эффект для эплеренона в дозе 100 мг/кг не наблюдался. В рамках данного исследования были также продемонстрированы значимые различия между финеренонем и сАМКР в отношении влияния

на профибротические гены. Финеренон в отличие от эплеренона и спиронолактона значительно снижал экспрессию гена TNF, который кодирует гликопротеины внеклеточного матрикса и способствует откладыванию коллагена. Финеренон также значительно уменьшал экспрессию генов TGF-β, коллагена 1 и галектина 3. При этом эффекты сАМКР в отношении сокращения экспрессии данных генов были менее выраженными [38].

Еще одно из недавних доклинических исследований, в котором оценивались антифибротические механизмы действия финеренона и сравнивались эффекты разных АМКР, было проведено на крысах Спрег-Доули с нефрэктомией одной почки (классическая модель ДОКА-соль). Эта модель крыс с индуцированным дезоксикортикостероном ацетатом повреждением сердца и почек. Финеренон оказывал более выраженное влияние на уменьшение фиброза и альбуминурии и менее выраженное – на концентрацию калия в сыворотке крови по сравнению со спиронолактоном. Нефропротективный эффект финеренона проявлялся в меньшей выраженности патологических структурных изменений в почках – менее выраженном гломерулосклерозе и тубулоинтерстициальном фиброзе [39].




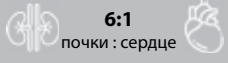
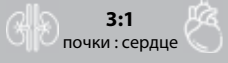
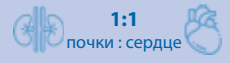
	сАМКР		нсАМКР
	Спиронолактон 	Эплеренон 	Финеренон 
<b>Молекулярная структура</b>	Плоская (стероидная)	Плоская (стероидная)	Объемная (нестероидная)
<b>Механизм связывания с МКР</b>	Пассивный антагонизм	Пассивный антагонизм	Объемный пассивный антагонизм
<b>Эффективность блокирования МКР</b>	●●● Высокая	●○○ Низкая	●●● Высокая
<b>Селективность с МКР</b>	●○○ Низкая	●●○ Средняя	●●● Высокая
<b>Проникновение в ЦНС</b>	+	+	-
<b>Период полувыведения</b>	> 20 часов	4–6 часов	~ 2–3 часа
<b>Активные метаболиты</b>	Множественные активные метаболиты	Отсутствуют	Отсутствуют
<b>Распределение в тканях</b>	 <b>6:1</b> почки : сердце	 <b>3:1</b> почки : сердце	 <b>1:1</b> почки : сердце
<b>Эффект в отношении рекрутмента кофакторов</b>	<b>Частичный агонист</b> Возможен рекрутмент коактиваторов генов воспаления/фиброза	<b>Частичный агонист</b> Возможен рекрутмент коактиваторов генов воспаления/фиброза	<b>Полный антагонист</b> Блокирует рекрутмент коактиваторов генов воспаления/фиброза, стимулирует рекрутмент корепрессоров
<b>Эффект в отношении подавления воспаления и фиброза</b>	Менее выражен по сравнению с финеренонем (модель ДОКА-соль)	Менее выражен по сравнению с финеренонем (модель ДОКА-соль, модель фиброза сердца)	Более выраженные антифибротический и противовоспалительный эффекты

Рис. 3. Различия основных фармакокинетических и фармакодинамических характеристик нсАМКР (финеренона) и сАМКР (спиронолактона, эплеренона)



Таким образом, первоначальная стратегия терапии АМКР (исключительно с целью снижения объема циркулирующей крови) с годами существенно расширилась, в том числе благодаря проведенным фундаментальным доклиническим исследованиям. Лучшее понимание ключевой роли МКР в развитии фиброза и воспаления, а также практические ограничения применения сАМКР (риск гиперкалиемии, нежелательные явления со стороны половой системы) привели к созданию нсАМКР (препарата финеренон), так называемых полных АМКР, с более выраженным влиянием на воспаление и фиброз. При этом сАМКР (спиринолактон, эплеренон), также обладающих антифибротическим и противовоспалительным эффектами, называют частичными агонистами из-за особенности связывания с МКР, в результате которого влияние рецептора на воспаление и фиброз блокируется лишь частично (рис. 3) [40–42]. Разный механизм действия, разные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики и разные клинические эффекты определяют необходимость разделения стероидных и нестероидных АМКР на два разных класса [27, 40]. И, как отмечено в авторитетных практических руководствах, данные в отношении одного класса АМКР не могут быть экстраполированы на другой [43].

### **Кардионефропротективный потенциал нсАМКР у пациентов с ХБП и СД 2 типа**

Использование АМКР в клинической практике представляет особый интерес. АМКР рассматриваются в качестве терапевтической стратегии при ХБП, для замедления ухудшения почечной функции и снижения сопутствующих сердечно-сосудистых рисков. В ряде опубликованных небольших непродолжительных клинических исследований сообщалось о нефропротективном эффекте сАМКР, выразившемся в антипротеинурическом действии у лиц с ХБП. Согласно результатам двух метаанализов, сАМКР способны уменьшать протеинурию при использовании в комбинации с иАПФ или БРА.

В восьми исследованиях добавление спиринолактона к иАПФ или БРА у пациентов с ХБП и СД привело к снижению 24-часовой экскреции альбумина или белка с мочой, в трех – к более выраженному уменьшению соотношения «альбумин/креатинин» (А/Кр) в моче. Следует отметить, что также сообщалось о значительном снижении АД, поэтому нельзя исключать возможность уменьшения протеинурии, опосредованной снижением АД. Важно также подчеркнуть, что авторами данных метаанализов была установлена высокая степень гетерогенности наблюдаемых терапевтических эффектов сАМКР и низкий или очень низкий уровень доказательности [44, 45]. Вследствие этого, как отмечено в рекомендациях KDIGO 2022 г. по ведению пациентов с ХБП и СД, у сАМКР отсутствует надежная доказательная база для применения с целью кардионефропротекции [46]. Другим фактором, препятствующим широкому назначению сАМКР, особенно у пациентов со скомпрометированной функцией почек, является

высокий риск развития гиперкалиемии. У пациентов с ХБП риск возникновения гиперкалиемии при добавлении сАМКР к блокаторам ренин-ангиотензиновой системы может возрастать в 3,0–4,3 раза по сравнению с монотерапией иАПФ или БРА [47, 48].

Разработка и изучение финеренона, как первого представителя нового класса селективных нсАМКР, была нацелена на преодоление барьеров, характерных для сАМКР, и получение надежных доказательств для его применения у пациентов с ХБП и СД 2 типа с целью кардионефропротекции.

Отсутствие нежелательных явлений со стороны половой системы и меньшее влияние на концентрацию калия в крови может обуславливать более благоприятный профиль безопасности финеренона по сравнению с сАМКР.

Завершенные рандомизированные клинические исследования финеренона в популяции пациентов с СД 2 типа и широким спектром ХБП – от первой до четвертой стадии позволяют сделать вывод, что это единственный на сегодняшний день АМКР с надежными доказательствами наличия выраженного кардионефропротективного эффекта в соответствующей популяции [6, 41, 49].

Первым крупным исследованием финеренона у пациентов с ХБП и СД 2 типа стало исследование фазы II ARTS-DN (n = 823). Оно было нацелено на оценку эффективности и профиля безопасности разных доз финеренона по сравнению с плацебо на фоне базовой терапии иАПФ или БРА. Терапия финереноном ассоциировалась с выраженным дозозависимым снижением альбуминурии [50]. Альбуминурия, ее выраженность и персистенция являются общепризнанными и ценными для клинической практики маркерами тяжести течения ХБП, прогноза дальнейшего снижения почечной функции и развития сердечно-сосудистых осложнений. Альбуминурия также является одной из потенциальных причин снижения почечной функции за счет прямого повреждающего воздействия на клубочки и каналцы [51, 52]. Необходимость снижения альбуминурии с целью замедления темпов прогрессирования ХБП рекомендована в гайдлайнах Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) 2023 г. В них отмечено, что снижение соотношения А/Кр до < 300 мг/г или на > 30% относительно исходного уровня ассоциировано с улучшением почечных и сердечно-сосудистых исходов, что может предполагать необходимость достижения максимально возможного уменьшения данного показателя при терапии ХБП [43]. Ведущие организации, такие как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Национальный почечный фонд, Европейское агентство лекарственных средств, признали изменение альбуминурии надежным суррогатным параметром для оценки эффективности нефропротективной терапии [53].

Согласно результатам ряда наблюдений, сАМКР способны уменьшать альбуминурию, однако данные препараты не изучались в крупных рандомизирован-





ных исследованиях с участием пациентов с поздними стадиями ХБП из-за высокого риска развития гиперкалиемии.

Финеренон характеризуется более низким риском возникновения гиперкалиемии по сравнению с сАМКР, вероятно, благодаря более короткому периоду полувыведения, отсутствию активных метаболитов, равномерному распределению между почками и сердцем, а также различиям во влиянии на экспрессию генов (см. рис. 3) [27, 41]. Данные особенности препарата позволили провести крупное рандомизированное клиническое исследование FIDELIO-DKD в популяции пациентов с СД 2 типа и ХБП преимущественно третьей и четвертой стадий [6]. Так, общее количество участников составило 5734.

FIDELIO-DKD – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы III. В данное исследование включали лиц с СД 2 типа и ХБП при условии, что соотношение А/Кр в моче составляло 30– < 300 мг/г, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) –  $\geq 25$ – < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или соотношение А/Кр –  $\geq 300$  –  $\leq 5000$  мг/г, рСКФ –  $\geq 25$ – < 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. У всех пациентов отмечалось выраженное снижение почечной функции. У 88,4% пациентов рСКФ была < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (среднее значение рСКФ – 44,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), у 87,4% регистрировалось резкое повышение альбуминурии (соотношение А/Кр в моче –  $\geq 300$  мг/г со средним значением 851 мг/г). Длительность СД 2 типа в среднем составляла 16,6 года. На момент рандомизации уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем достигал 7,7%. У включенных в исследование пациентов регистрировался удовлетворительный контроль АД со средним значением систолического АД 138 мм рт. ст., что позволило оценить нефропротективный эффект финеренона, минимизировав вклад в конечный результат влияния препарата на снижение АД [6]. Финеренон снижал риск развития событий первичной почечной конечной точки (время до развития ТПН, устойчивого снижения СКФ на  $\geq 40\%$  от исходного уровня или смерти от почечных причин) на 18% (относительный риск (ОР) 0,82 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,73–0,93;  $p = 0,001$ ). Обращает на себя внимание выраженное и стойкое снижение альбуминурии на фоне терапии финереноном, которое сохранялось на протяжении всего периода терапии и наблюдения (в среднем 2,6 года). Уменьшение соотношения А/Кр в моче относительно плацебо в группе терапии финереноном составило 31% уже к четвертому месяцу [6].

Финеренон также снижал риск развития событий основной вторичной сердечно-сосудистой конечной точки (время до развития смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности) на 14% (ОР 0,86 (95% ДИ 0,75–0,99);  $p = 0,03$ ).

Таким образом, результаты исследования FIDELIO-DKD продемонстрировали выраженный кардионефропротективный эффект финеренона у пациентов

с СД 2 типа и ХБП с высоким и очень высоким исходным риском прогрессирования ХБП до ТПН, развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти от сердечно-сосудистых причин [6].

Финеренон характеризовался умеренным и предсказуемым влиянием на динамику концентрации калия в крови. Максимальная разница в концентрации ионов калия в крови между исследуемыми группами финеренона и плацебо наблюдалась на четвертом месяце и составила 0,23 ммоль/л. Финеренон отличался низкой частотой прекращения терапии или госпитализации вследствие гиперкалиемии, независимой от исходной рСКФ. Прекращение лечения исследуемым препаратом вследствие гиперкалиемии зафиксировано у 64 (2,3%) пациентов в группе финеренона и 25 (0,9%) пациентов в группе плацебо. Госпитализация вследствие гиперкалиемии – у 40 (1,4%) и 8 (0,3%) больных соответственно. Важно обратить внимание на то, что в данное исследование включали пациентов с выраженным снижением функции почек, а значит, высоким риском развития гиперкалиемии. У 88,4% участников исследования рСКФ была < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности финеренона (см. рис. 3), вероятно, обусловили возможность контроля гиперкалиемии путем регулярного мониторинга и временного прекращения терапии [6].

### Актуальные рекомендации по кардионефропротекции у пациентов с СД

Подход к ведению пациентов с КРС, который зачастую сочетается и является следствием СД, должен носить комплексный характер. В клинических рекомендациях, как зарубежных, так и отечественных, подчеркнута необходимость реализации на практике в отношении каждого пациента с СД полного спектра лечебно-профилактических мероприятий, направленных на контроль факторов риска развития и прогрессирования осложнений диабета. Так называемая многофакторная терапевтическая стратегия одновременно должна включать множество подходов, основанных на фактических доказательствах благоприятного клинического эффекта: контроль гликемии, АД, липидного обмена и специфическую таргетную кардионефропротективную терапию. В сочетании с изменением образа жизни они являются фундаментальными для глобального снижения риска развития и темпов прогрессирования КРС при СД [43, 51, 52]. Достижение и поддержание целевых значений гликемии и АД уже давно признаны необходимым стандартом ведения пациентов с СД. В рекомендациях ADA 2023 г. по оказанию помощи при СД были указаны новые пороговые значения АД для инициации антигипертензивной терапии –  $\geq 130/80$  мм рт. ст. Целевым значением АД считается < 130/80 мм рт. ст. при возможности его безопасного достижения. При определении персонализированных целевых уровней HbA1c и АД у пациентов с СД необходимо учитывать множество факторов, влияющих на безопасность их достижения. Так, следует учитывать ожидаемую про-



должительность жизни, длительность заболевания, наличие или отсутствие микро- и макрососудистых осложнений, факторов риска развития ССЗ, сопутствующих заболеваний, гипогликемии, а также когнитивный и психологический статус пациента [54]. У лиц с ХБП может быть затруднен контроль HbA1c вследствие снижения функции почек, а также повышен риск возникновения гипогликемии. При этом интенсификация гликемического контроля, снижая риск развития ХБП, не уменьшает риск прогрессирования поражения почек и может повышать риск смерти от ССЗ у пациентов с ХБП и СД [43, 55]. Потенциальные нежелательные явления антигипертензивной терапии (гипотензия, синкопе, острое повреждение почек, нарушение электролитного гомеостаза) также следует учитывать при определении целевых значений АД. Для пациентов с ХБП, выраженной коморбидностью, ортостатической гипотензией характерен повышенный риск развития нежелательных явлений. В данной популяции могут быть предпочтительными более высокие целевые значения АД в связи с более благоприятным соотношением «польза – риск» и лучшим качеством жизни [54]. Коморбидность – важный фактор, определяющий возможность безопасного достижения целевой гликемии и АД. Поражение почек и сердечно-сосудистой системы на фоне СД, выражающееся в развитии КРС, само по себе характеризуется высоким риском смерти и вносит значительный вклад в увеличение рисков, связанных с трудностями контроля сахарного диабета и артериальной гипертензии (АГ). В связи

со сказанным ранее возрастает важность таргетной кардионейропротекции как одного из столпов многофакторной терапевтической стратегии для снижения риска развития и прогрессирования осложнений СД [43, 54, 55].

С появлением новых препаратов с доказанным благоприятным эффектом в отношении почек и сердца в клинических рекомендациях и практических алгоритмах по ведению пациентов с ХБП и СД 2 типа начали обозначаться три столпа кардионейропротекции: иАПФ или БРА, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), нСАМКР (финеренон). В рекомендациях ADA 2023 г. указано, что данные препараты должны быть назначены совместно, а не рассматриваться как альтернатива друг другу при неэффективности предшествующей терапии (рис. 4) [43, 56, 57]. Терапевтический путь воздействия на разные звенья патогенеза ХБП и ССЗ может способствовать синергизму эффектов в отношении замедления прогрессирования ХБП и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений [43, 54, 58]. Таким образом, для максимизации терапевтического эффекта пациентам с ХБП и СД 2 типа необходимо назначить все три класса препаратов [43, 56].

## Заключение

Современная кардиология и нефрология тесно связаны между собой, что обусловлено достижениями науки и практики в отношении вопросов, касающихся общих факторов риска развития заболеваний

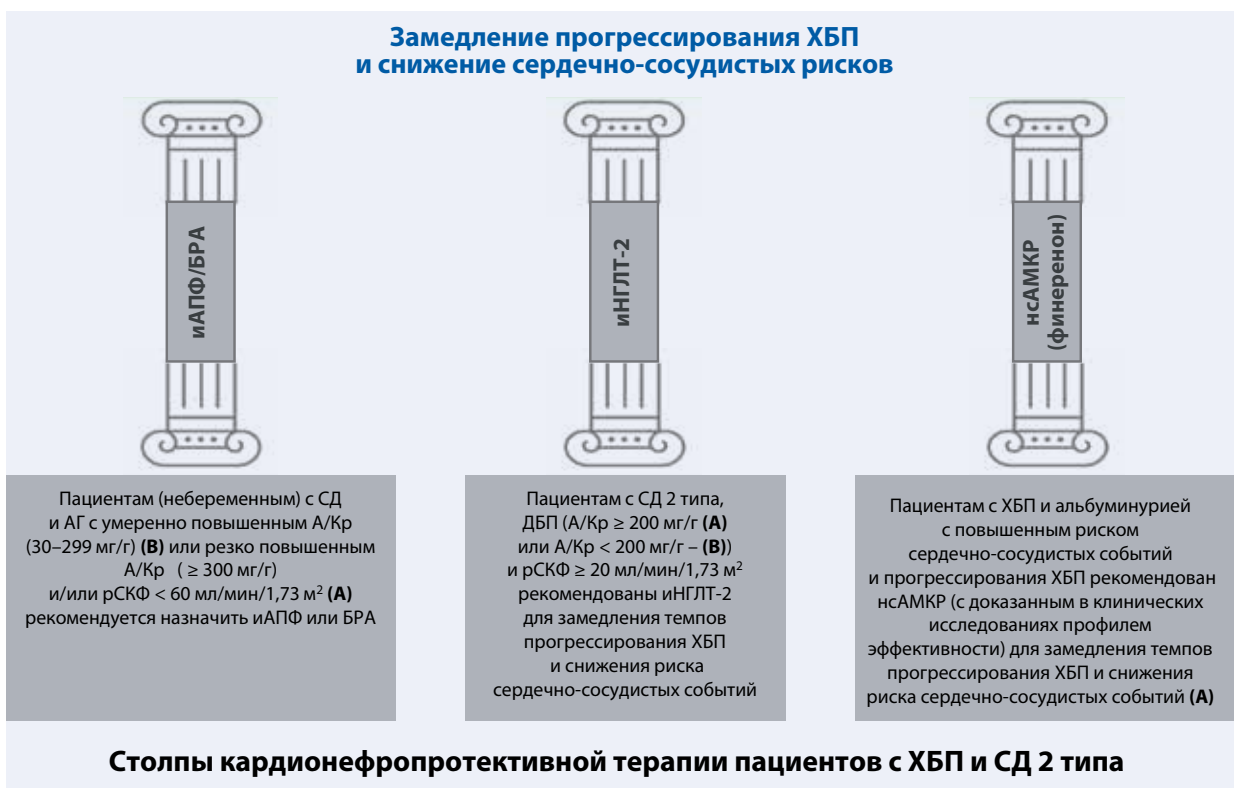


Рис. 4. Рекомендации ADA 2023 г. по кардионейропротекции у пациентов с ХБП и СД 2 типа

# Понимание роли альдостерона и МКР в регуляции физиологических и вовлеченности в патологические процессы **существенно расширилось за последние 30 лет**<sup>1-3</sup>

1990

Ангиотензин является главным стимулятором выработки альдостерона<sup>1-3</sup>

Альдостерон является единственным лигандом МКР в организме человека<sup>1-3</sup>

МКР локализуются преимущественно в эпителиальных клетках канальцев почек<sup>1-3</sup>

Альдостерон способствует повышению АД за счет задержки Na<sup>+</sup> и жидкости в организме<sup>1-3</sup>

Эффекты АМКР обусловлены блокированием связывания альдостерона с МКР<sup>1-3</sup>

2021

1

Ангиотензин является **одним из нескольких** стимуляторов выработки альдостерона, что может обуславливать феномен «ускользания альдостерона» при применении иАПФ / БРА<sup>1-4</sup>

2

Активация МКР может осуществляться **альдостероном и кортизолом**. Также существует **лиганд-независимый путь** активации МКР, который может происходить у пациентов с СД2 вследствие гипергликемии, оксидативного стресса и т. д.<sup>1-3</sup>

3

МКР локализуются не только в эпителиальных клетках канальцев почек, но и в **неэпителиальных клетках** (клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, кардиомиоциты, подоциты, фибробласты, адипоциты, макрофаги)<sup>1-3,6</sup>

4

Альдостерон способствует повышению АД, не только за счет регуляции водно-электролитного баланса, но также за счет **прямых эффектов стимуляции МКР в сосудах и в ЦНС**<sup>1-3</sup>

5

Эффекты АМКР обусловлены не просто блокированием связывания альдостерона с МКР, а скорее **механизмом связывания самих АМКР с рецептором**, что может обуславливать **разницу в клинических эффектах разных АМКР**

**Гиперактивация МКР может приводить к хроническому воспалению и фиброзу, лежащим в основе структурных изменений и функциональных нарушений почек и сердца у пациентов с ХБП и СД2**<sup>1,2</sup>



Узнайте больше о ХБП при СД2

АД – артериальное давление; АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; МКР – минералкортикоидные рецепторы; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ХБП – хроническая болезнь почек; ЦНС – центральная нервная система. 1. Epstein M. *Am J Nephrol*. 2021; 52(3): 209–216. doi: 10.1159/000515622. 2. Epstein M. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12: 1–6. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.007. 3. Epstein M. *Diabetes Ther.* 2022; 13(A): 583–588. doi: 10.1007/s13300-022-01236-w. 4. Bombardieri A.S., Klemmer P.J. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007; 3(9): 486–492. doi: 10.1038/nclinpr.2007.5. 5. Kolkhof P, et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015; 24: 417–424. doi: 10.1097/MNH.000000000000147. 6. Nakamura T, et al. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12: 12–18. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.004. Материал для специалистов здравоохранения. АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. Тел.: +7 (495) 231 12 00.

MA-M\_FIN-RU-0025 1 of 17.05.2022

Реклама



почек и сердечно-сосудистой системы, универсальных патогенетических механизмов, взаимоотношающегося прогноза и терапевтической стратегии нефро- и кардиопротекции. Такая связь сердца и почек, при которой нарушение в одном органе может приводить к дисфункции другого, определено понятием КРС. Заболевания метаболической и нейрогуморальной этиологии зачастую являются причиной развития КРС, образуют порочный круг взаимоотношающегося влияния полиорганных нарушений и делают междисциплинарный подход к ведению таких пациентов неотъемлемым [4, 5].

Этиология и патогенетические механизмы повреждения почек у пациентов с КРС многофакторны и неоднородны. Гемодинамический дисбаланс, нейрогормональная активация, симпатическая активность, фармакологические вмешательства, воспаление наряду с окислительным стрессом могут быть вовлечены в патогенез острого повреждения почек при КРС. Гиповолемия, вызванная снижением сердечного выброса или чрезмерно быстрой сосудосуживающей терапией, может привести к нарушению почечной перфузии [3, 21].

Гиперактивация МКР – одно из недавно определенных общих звеньев поражения почек и сердца, а значит, и формирования КРС у пациентов с СД 2 типа. МКР в гиперактивированном состоянии способны запускать каскад патологических реакций, что приводит к развитию воспаления, фиброза и окислительного стресса. Локализация МКР во множественных клетках, органах и тканях обуславливает полиорганный характер повреждений при нарушении их функционирования. Множественность путей гиперактивации МКР определяет комплексность РААС

и объясняет необходимость блокирования именно МКР для максимизации положительного эффекта терапии [24, 27].

На сегодняшний день лишь финеренон, являющийся единственным представителем нсАМКР с надежными доказательствами благоприятного эффекта в отношении почек и сердца при СД 2 типа, может применяться у пациентов с ХБП и СД 2 типа для кардионефропротекции, что делает данный препарат безальтернативным для воздействия на патологический путь гиперактивации МКР.

Финеренон включен в ведущие зарубежные рекомендации для замедления темпов прогрессирования ХБП и улучшения сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХБП и СД 2 типа с наивысшим уровнем доказательств [43, 55].

Финеренон зарегистрирован в Российской Федерации весной 2023 г. на основании результатов исследования FIDELIO-DKD и показан для применения у взрослых пациентов с СД 2 типа и ХБП (третья и четвертая стадии с альбуминурией). Можно также ожидать его включение в федеральные клинические рекомендации при их обновлении.

Существующие в настоящее время препараты для кардионефропротекции у лиц с ХБП и СД 2 типа представляют независимые столпы терапии, которые должны быть назначены в рамках многофакторной стратегии вместе, а не в качестве альтернативы друг другу [43, 56, 57].

### **Конфликт интересов**

*Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер». Компания «Байер» поддерживала техническую редакцию статьи.*

## **Литература**

1. Usman M.S., Khan M.S., Butler J. The Interplay Between Diabetes, Cardiovascular Disease, and Kidney Disease. Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. Arlington (VA): American Diabetes Association, 2021; 13–18.
2. Vijay K., Neuen B.L., Lerma E.V. Heart failure in patients with diabetes and chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Cardiorenal. Med.* 2022; 12 (1): 1–10.
3. McCullough P.A., Amin A., Pantalone K.M., Ronco C. Cardiorenal nexus: a review with focus on combined chronic heart and kidney failure, and insights from recent clinical trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2022; 11 (11): e024139.
4. D'Elia J.A., Bayliss G.P., Weinrauch L.A. The diabetic cardiorenal nexus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (13): 7351.
5. Lo K.B., Rangaswami J. Mechanistic insights in cardiorenal syndrome. *NEJM Evid.* 2022; 1 (9): 1–13.
6. Bakris G.L., Agarwal R., Anker S.D., et al. Effect of finerenon on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (23): 2219–2229.
7. Воронков Л.Г. Альдостерон и его роль при сердечно-сосудистой патологии. *Сердечная недостаточность.* 2013; 1: 53–56.
8. Harvey A.M. Hyperaldosteronism: diagnosis, lateralization, and treatment. *Surg. Clin. North Am.* 2014; 94 (3): 643–656.
9. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: an extraordinary paradigm shift. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12: 1–6.
10. Пыхтина В.С., Стражеско И.Д., Агальцов М.В., Ткачева О.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и репликативное клеточное старение: их взаимодействие в ходе старения сосудов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10 (3): 312–316.
11. Cannavo A., Elia A., Liccardo D., et al. Aldosterone and myocardial pathology. *Vitam. Horm.* 2019; 109: 387–406.
12. Решетников Е.А., Акулова Л.Ю., Батлуцкая И.В. Молекулярно-генетические механизмы функционирования сердечно-сосудистой системы и роль ренин-ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно-сосудистых реакций в организме. *Научные ведомости. Серия Медицина, Фармация.* 2013; 11 (154): 173–189.



13. Ferrario C.M., Groban L., Wang H., et al. The renin-angiotensin system biomolecular cascade: a 2022 update of newer insights and concepts. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12 (1): 36–47.
14. Hamming I., Cooper M.E., Haagmans B.L., et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J. Pathol.* 2007; 212 (1): 1–11.
15. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: from hans selye to the present. *Am. J. Nephrol.* 2021; 52 (3): 209–216.
16. Baker M.E., Katsu Y. Evolution of the mineralocorticoid receptor: sequence, structure and function. *J. Endocrinol.* 2017; 234 (1): T1–T16.
17. Fuller P.J., Yang J., Young M.J. Coregulators as mediators of mineralocorticoid receptor signalling diversity. *J. Endocrinol.* 2017; 234 (1): T23–T34.
18. Luther J.M., Fogo A.B. The role of mineralocorticoid receptor activation in kidney inflammation and fibrosis. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12 (1): 63–68.
19. Funder J.W. Minireview: Aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinology.* 2010; 151 (11): 5098–102.
20. Buonafina M., Bonnard B., Jaisser F. Mineralocorticoid receptor and cardiovascular disease. *Am. J. Hypertens.* 2018; 31 (11): 1165–1174.
21. Buglioni A., Cannone V., Cataliotti A., et al. Circulating aldosterone and natriuretic peptides in the general community: relationship to cardiorenal and metabolic disease. *Hypertension.* 2015; 65 (1): 45–53.
22. Есаян А.М., Каюков И.Г., Карабаева А.Ж. Минералокортикоидные рецепторы: структура, механизмы активации. *Нефрология.* 2006; 10 (2): 28–32.
23. Ong G.S.Y., Young M.J. Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. *J. Mol. Endocrinol.* 2017; 58 (1): R33–R57.
24. Nakamura T., Girerd S., Jaisser F., Barrera-Chimal J. Nonepithelial mineralocorticoid receptor activation as a determinant of kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12 (1): 12–18.
25. Bauersachs J., Lother A. Mineralocorticoid receptor activation and antagonism in cardiovascular disease: cellular and molecular mechanisms. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12 (1): 19–26.
26. Barrera-Chimal J., Bonnard B., Jaisser F. Roles of mineralocorticoid receptors in cardiovascular and cardiorenal diseases. *Annu. Rev. Physiol.* 2022; 84: 585–610.
27. Kolkhof P., Lawatscheck R., Filippatos G., Bakris G.L. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonism by finerenone-translational aspects and clinical perspectives across multiple organ systems. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (16): 9243.
28. Bauersachs J., Butler J., Sandner P. Heart Failure. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2017; 243.
29. Selye H. Production of nephrosclerosis by overdosage with desoxycorticosterone acetate. *Can. Med. Assoc. J.* 1942; 47 (6): 515–519.
30. Arriza J.L., Weinberger C., Cerelli G., et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science.* 1987; 237 (4812): 268–275.
31. Agarwal R. Pathogenesis of diabetic nephropathy, chronic kidney disease and type 2 diabetes. Arlington (VA): American Diabetes Association, 2021; 2–7.
32. Mejía-Vilet J.M., Ramírez V., Cruz C., et al. Renal ischemia-reperfusion injury is prevented by the mineralocorticoid receptor blocker spironolactone. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2007; 293 (1): F78–F86.
33. Barrera-Chimal J., Estrela G.R., Lechner S.M., et al. The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling. *Kidney Int.* 2018; 93 (6): 1344–1355.
34. Barrera-Chimal J., André-Grégoire G., Cat A.N.D., et al. Benefit of mineralocorticoid receptor antagonism in AKI: role of vascular smooth muscle rac1. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28 (4): 1216–1226.
35. Barrera-Chimal J., Prince S., Fadel F., et al. Sulfenic acid modification of endothelin b receptor is responsible for the benefit of a nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist in renal ischemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27 (2): 398–404.
36. Qiao Y.-C., Chen Y.-L., Pan Y.-H., et al. Changes of transforming growth factor beta 1 in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (15): e6583.
37. Lavall D., Jacobs N., Mahfoud F., et al. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone prevents cardiac fibrotic remodeling. *Biochem. Pharmacol.* 2019; 168: 173–183.
38. Grune J., Beyhoff N., Smeir E., et al. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity. *Hypertension.* 2018; 71 (4): 599–608.
39. Abedini A., Wu J., Ma Z., et al. Revealing the antifibrotic mechanism of finerenone in the DOCA-salt nephropathy rat model using single nuclei and bulk transcriptomics. *ASN Kidney Week, 2020. Poster PO0623.*
40. Agarwal R., Kolkhof P., Bakris G., et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (2): 152–161.
41. Chaudhuri A., Ghanim H., Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2022; 24 (3): 365–376.



42. Lerma E., White W.B., Bakris G. Effectiveness of nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with diabetic kidney disease. *Postgrad. Med.* 2022; 1–10.
43. American Diabetes Association. Chronic Kidney Disease and Risk Management. *Diabetes Care.* 2023; 46 (Suppl. 1): S191–S202.
44. Chung E.Y., Ruospo M., Natale P., et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 10 (10): CD007004.
45. Bolignano D., Palmer S.C., Navaneethan S.D., Strippoli G.F.M. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 29 (4): CD007004.
46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022; 102 (5S): S1–S127.
47. Navaneethan S.D., Nigwekar S.U., Sehgal A.R., Strippoli G.F. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (3): 542–551.
48. Currie G., Taylor A.H., Fujita T., et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016; 17 (1): 127.
49. Pitt B., Filippatos G., Agarwal R., et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (24): 2252–2263.
50. Bakris G.L., Agarwal R., Chan J.C., et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314 (9): 884–894.
51. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021; 25 (5): 10–82.
52. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», 2022.
53. Levey A.S., Gansevoort R.T., Coresh J., et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am. J. Kidney Dis.* 2020; 75 (1): 84–104.
54. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care.* 2023; 46 (Suppl. 1): S158–S190.
55. Blonde L., Umpierrez G.E., Reddy S.S., et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2022 update. *Endocr. Pract.* 2022; 28 (10): 923–1049.
56. Blazek O., Bakris G.L. The evolution of “pillars of therapy” to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. *Am. Heart J. Plus: Cardiology Research and Practice.* 2022; 19: 100187.
57. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., et al. Summary of revisions: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023; 46 (Suppl. 1): S5–S9.
58. Fioretto P., Pontremoli R. Expanding the therapy options for diabetic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2022; 18 (2): 78–79.

## Finerenone Is a New Highly Selective Nonsteroidal Antagonist of Mineralocorticoid Receptors for the Prevention of Cardiorenal Complications in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, S.V. Podachina, PhD<sup>1</sup>, I.V. Solovyova, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

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

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

*Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death worldwide. Combination of CVD with diabetes mellitus (DM) and kidney damage complicates patients' status, aggravates the suffering and increases mortality. Treatment strategy of these patients includes lifestyle modification as well as glycemic, blood pressure and lipid management. In recent years additional pathophysiological mechanisms of target organ damage were elucidated.*

*Mineralocorticoid receptors (MR) and their excessive activation lead to inflammation and fibrosis resulting in development and progression of CKD and CVD in type 2 diabetes (DM2).*

*The use of MR antagonists (MRA) in treatment of chronic kidney disease (CKD) in DM2 is pathogenetically justified but has number of limitations. Development of a new class of selective nonsteroidal MRAs (nsMRA) is aimed at overcoming the existing drawbacks of steroidal MRAs.*

*Finerenone is the first and only nsMRA with robust evidence for its use in patients with CKD and DM2 which makes it the new drug without alternative with respect to its effect on MR hyperactivation pathway to achieve cardionephroprotection.*

**Key words:** *diabetes mellitus, mineralocorticoid receptors, mineralocorticoid receptor antagonists, cardionephroprotection*

30 МАЯ – 1 ИЮНЯ  
2023 ГОДА

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»  
МО, Г. КРАСНОГОРСК, УЛ. МЕЖДУНАРОДНАЯ, 20,  
3-Й ПАВ., 4-Й ЭТ., КРОКУС КОНГРЕСС ХОЛЛ (20-Й ЗАЛ)



XV ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

# МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2023

**БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ. ТРЕБУЕТСЯ ТОЛЬКО РЕГИСТРАЦИЯ!**

## В РАМКАХ ФОРУМА

XVII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов  
**«Радиология – 2023»**

XV Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция  
**«Функциональная диагностика – 2023»**

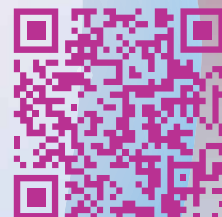
XVI Научно-практическая конференция интервенционных  
онкорадиологов

II Всероссийский конгресс с международным участием **«Академия лабораторной  
медицины: новейшие достижения – 2023»**

XV Юбилейная Международная специализированная выставка оборудования,  
техники, фармпрепаратов для диагностики заболеваний человека  
**«МедФармДиагностика – 2023»**

Международная специализированная выставка оборудования и технологий  
лабораторной медицины **«ЛабЭкспо – 2023»**

Регистрация  
и подробная информация  
на сайте [mediexpo.ru](http://mediexpo.ru)



Конгресс-оператор  
ООО «МЕДИ Экспо»



# Комплексный подход к ведению пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью

М.Э. Тельнова, к.м.н., Е.В. Гончарова, к.м.н., Н.С. Мартиросян, к.м.н.,  
И.А. Кузина

Адрес для переписки: Милена Эдуардовна Тельнова, milena.telnova@mail.ru

Для цитирования: Тельнова М.Э., Гончарова Е.В., Мартиросян Н.С., Кузина И.А. Комплексный подход к ведению пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (12): 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-12-30-34

*За последние десятилетия избыточную массу тела и ожирение по праву можно отнести к одним из значимых медико-социальных проблем.*

*Как известно, висцеральное ожирение является компонентом метаболического синдрома. Установлены также серьезные неблагоприятные долгосрочные эффекты ожирения в виде сердечно-сосудистых, метаболических и репродуктивных нарушений.*

*Ожирение и инсулинорезистентность (ИР) ассоциируются с нарушением репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин. Согласно результатам исследований, связь между высокими показателями индекса массы тела и бесплодием отмечается в 25–50% случаев. Инсулинорезистентность усугубляет развитие гиперандрогении у женщин с ожирением, способствует прогрессированию синдрома поликистозных яичников, что может стать причиной нарушений овуляторного цикла и, как следствие, бесплодия. Патологическая ИР у беременных способна привести к развитию гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии и даже прерыванию беременности.*

*Метаболический синдром с проявлениями висцерального ожирения, гиперинсулинемии и ИР является сложной мультидисциплинарной проблемой. Лечение метаболического синдрома должно быть комплексным. Так, в сопровождение комплексной терапии метаболического синдрома и ассоциированных с ИР состояний, например синдрома поликистозных яичников, в качестве нутритивной поддержки можно добавлять мио-инозитол.*

**Ключевые слова:** ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, мио-инозитол

**З**а последние десятилетия избыточную массу тела и ожирение по праву можно отнести к одной из значимых медико-социальных проблем.

Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. в мире 39% лиц старше 18 лет (39% мужчин и 40% женщин) имели избыточный вес, около 13% взрослого населения (11% мужчин и 15% женщин) – ожирение [1].

Известно, что ожирение может стать триггером развития сахарного диабета (СД) 2 типа, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, неалкогольной жировой болезни печени, синдрома обструктивного апноэ во сне, различных нарушений репродуктивной функции у мужчин и женщин, поражения опорно-двигательного аппарата, некоторых онкологических заболеваний и др.

Согласно современным представлениям, в основе развития экзогенно-конституционального (первичного) ожирения лежит дисбаланс между потреблением пищи и расходом энергии. Доля вторичного ожирения, то есть ожирения при различных заболеваниях (эндокринных, центральной нервной системы и др.), включая ятрогенное ожирение, составляет около 5%.

В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что риск развития СД 2 типа возрастает по мере увеличения массы жировой ткани. Неоспоримым является и тот факт, что именно висцеральное (центральное, абдоминальное, андройдное) ожирение обуславливает высокий риск развития различных кардиометаболических нарушений.





Как известно, висцеральное (абдоминальное) ожирение является одним из компонентов метаболического синдрома. Метаболический синдром объединяет группу метаболических и клинических признаков (маркеров), таких как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия, нарушение толерантности к углеводам или СД 2 типа, дислипидемия, АГ. Распространенность метаболического синдрома среди населения довольно высока. Согласно современным представлениям, в основе развития ожирения и нарушений углеводного обмена лежит ИР на фоне гипертрофии и дисфункции жировых клеток.

В течение последних десятилетий проведено много исследований, посвященных механизмам влияния избытка жировой ткани на развитие системной резистентности к инсулину, однако причины данной проблемы до конца не установлены. Доказано, что гиперинсулинемия, которая развивается на фоне ИР, приводит к увеличению массы тела, замыкая порочный круг (рис. 1) и вызывая целый спектр других патофизиологических осложнений, включая гиперлипидемию, АГ, атеросклероз [2].

Инсулинорезистентность характеризуется снижением чувствительности тканей (жировой, мышечной и печеночной) к действию инсулина, что ведет к понижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза. В данной ситуации снижение толерантности к углеводам может быть преодолено повышением и поддержанием высокой секреторной активности  $\beta$ -клеток. Когда гиперсекреторная активность достигает предела, но не может преодолеть ИР, нарушается гомеостаз глюкозы. Феномен ИР обусловлен рецепторными, а также пре- и пострецепторными механизмами, которые продолжают активно изучаться [3]. ИР может быть следствием как приобретенных состояний (глюкозотоксичность, липотоксичность, прием глюкокортикоидов, дисбаланс поступления и расхода энергии и др.), так и различных генетических синдромов, ассоциированных с ИР (лепречаунизм, ИР А и В типов) [4].

Существует мнение, что ИР служит физиологическим регулятором гомеостаза, однако в условиях патологии (например, при ожирении, провоспалительном статусе, повышенном глюконеогенезе, липолизе, нарушении механизмов передачи инсулинового сигнала) основным ее последствием является развитие СД 2 типа [3]. Кроме того, существует ряд заболеваний или состояний, ассоциированных с ИР. К ним относятся ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), сердечно-сосудистые заболевания [4].

Как было отмечено ранее, ожирение и ИР связаны с нарушением репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин. Установлено, что высокие показатели индекса массы тела (ИМТ) в 25–50% случаев ассоциированы с бесплодием [5]. Доказана прямая связь между показателями ИМТ и абдоминальным ожирением, а также между увеличением ИМТ и тя-



Рис. 1. Развитие инсулинорезистентности

жестью нарушений овариальной функции, сопровождающихся ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы цикла и, следовательно, уменьшением числа беременностей [5]. Различные нарушения менструального цикла, в том числе ановуляторный менструальный цикл, у женщин с избыточной массой тела и ожирением встречаются в три – пять раз чаще, чем у женщин с нормальной массой тела.

Наряду с известными дисгормональными нарушениями на фоне избытка жировой ткани ИР усугубляет развитие гиперандрогении у женщин с ожирением, способствует прогрессированию СПКЯ, что может быть причиной нарушений овуляторного цикла и привести к бесплодию [6]. Распространенность ожирения и ИР среди женщин с СПКЯ в среднем составляет около 65%.

Гиперинсулинемия стимулирует синтез яичниковых андрогенов, а также ингибирует секрецию глобулинов, связывающих половые гормоны, в печени, что приводит к увеличению циркуляции свободных андрогенов в кровотоке. Патологическая ИР у беременных может обуславливать развитие гестационного СД, АГ и даже прерывание беременности. Увеличивается риск осложнений и в неонатальном периоде, что связано с нарушениями развития плода, гипертрофией или гипотрофией плода. У женщин с патологической ИР встречается в два-три раза чаще, чем у здоровых женщин [7].

Являясь фактором риска развития кардиометаболических нарушений, ожирение у женщин репродуктивного возраста сопровождается не только нарушениями менструального цикла, бесплодием, синдромом гиперандрогении, патологией эндометрия, повышенным риском развития рака эндометрия и молочных желез, но и плохой выживаемостью при раке яичников [8–11].



Ожирение неблагоприятно отражается и на репродуктивном потенциале мужчин. Влияние высокого ИМТ на частоту бесплодия у мужчин продемонстрировано в большом количестве исследований [12, 13]. Доказана тесная патогенетическая связь между андрогенным дефицитом и обусловленными им клиническими проявлениями, с одной стороны, и ИР и ассоциированными с ней компонентами метаболического синдрома, с другой стороны [12, 13].

Лечение метаболического синдрома должно быть комплексным и включать изменение образа жизни, лечение ожирения, коррекцию инсулинорезистентности на основе фармакотерапии (метформин), дислипидемии и АГ.

Так, к сопровождению комплексной терапии метаболического синдрома и ассоциированных с ИР состояний (например, СПКЯ) в качестве нутритивной поддержки можно добавлять мио-инозитол.

Мио-инозитол (МИ) представляет собой одним из изомеров инозитола. Являясь органическим осмолитом, МИ регулирует клеточный ответ на окружающую гипертоническую среду [14]. При повышении внеклеточного давления МИ поступает в клетки как с помощью простой диффузии, так и с помощью сложной системы транспортеров.

Известно, что МИ в основном встроен в мембраны эукариотических клеток в виде фосфатидил-мио-инозитола – предшественника инозитол-3-фосфата, который действует как вторичный мессенджер при передаче нескольких эндокринных сигналов, включая фолликулостимулирующий гормон, тиреотропный гормон и инсулин.

В организм человека МИ поступает с пищей – около 1 г/сут. Основными его источниками являются злаки, бобовые, масличные семена и орехи [15]. Однако существенная часть суточной потребности в МИ (примерно 4 г) синтезируется самим организмом – почками.

В настоящее время установлено, что помимо метаболизма глюкозы инозитол тесно связан с репродуктивной функцией как у женщин, так и у мужчин [16]. Результаты проведенного систематического анализа продемонстрировали тенденцию к снижению ИР, избыточной секреции андрогенов, риска гирсутизма

и акне, к нормализации липидного профиля и артериального давления на фоне приема мио-инозитола в дозе 4 г/сут.

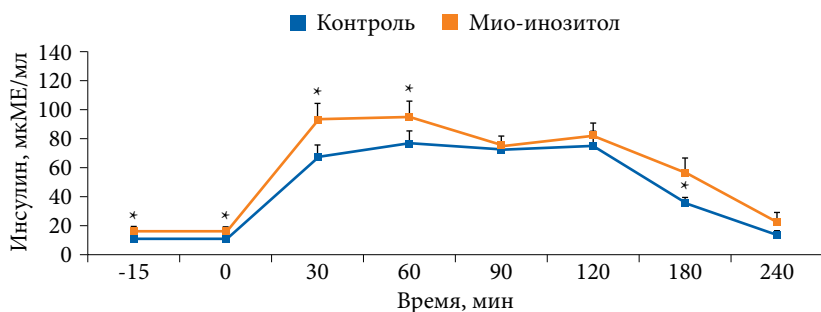
Изучали воздействие мио-инозитола на ИР у 69 пациенток с гестационным диабетом. Женщины были рандомизированы на две группы. Основная группа получала мио-инозитол в дозе 4 г/сут и фолиевую кислоту в дозе 400 мкг/сут, контрольная группа – только фолиевую кислоту. Прием мио-инозитола способствовал значительному снижению уровня глюкозы плазмы натощак и инсулина до референсных значений. Показатели ИР, оцениваемые по модели гомеостаза, достоверно снизились у 50% участниц основной группы и 29% – контрольной ( $p = 0,0001$ ). Прием мио-инозитола также способствовал повышению уровня адипонектина ( $p = 0,009$ ) [17].

Представляют интерес данные о способности мио-инозитола улучшать липидный профиль у пациенток с СПКЯ. Оценка липидного профиля у 20 женщин с ожирением (ИМТ –  $34 \pm 6$  кг/м<sup>2</sup>) до и после шести месяцев терапии свидетельствовала о повышении уровня липопротеинов высокой плотности на  $0,1$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), снижение уровня липопротеинов низкой плотности с  $3,50 \pm 0,8$  до  $3,0 \pm 1,2$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) и триглицеридов с  $2,3 \pm 1,5$  до  $1,75 \pm 1,8$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) на фоне уменьшения ИР [18].

Применение мио-инозитола в течение восьми недель у 42 пациенток с ожирением и СПКЯ наряду с уменьшением уровней лютеинизирующего гормона и соотношения «лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон» позволило снизить ИМТ и уровень инсулина. При разделении пациенток на соответствия с их уровнями инсулина натощак на группу А ( $n = 15$ , инсулин  $< 12$  мкЕд/мл) и группу Б ( $n = 27$ , инсулин  $> 12$  мкЕд/мл) было установлено, что прием мио-инозитола способствовал снижению уровня инсулина в плазме крови только в группе Б, то есть при выраженной ИР. Таковой уменьшился с  $20,3 \pm 1,8$  до  $12,9 \pm 1,8$  мкЕд/мл ( $p < 0,00001$ ). Показано, что именно в группе Б произошло снижение площади под кривой концентрации инсулина при проведении пробы на толерантность к глюкозе (рис. 2) [19].

Результаты другой работы продемонстрировали, что эффективность приема комплекса, содержащего мио-инозитол, пациентками с СПКЯ с целью повышения фертильности связана с уменьшением ИР [20].

Представляют также интерес данные в отношении курсового приема мио-инозитола для профилактики развития гестационного диабета у 83 беременных с СПКЯ. В основной группе (46 пациенток, принимавших мио-инозитол в течение всего срока беременности) диабет развился у 17%, в контрольной группе – у 54%. Риск развития гестационного диабета без нутритивной поддержки МИ повышался более чем в два раза (отношение шансов 2,4 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,3–4,4) [21].



\*  $p < 0,01$ .

Рис. 2. Кривые концентрации инсулина в крови пациенток с СПКЯ при проведении пробы на толерантность к глюкозе



Результаты недавно опубликованного систематического обзора и метаанализа в отношении преимуществ использования мио-инозитола с позиции снижения риска развития гестационного сахарного диабета и его осложнений требуют проведения дальнейших крупномасштабных исследований исходя из недостаточной доказательной базы [22].

Инозит способен воздействовать и на мужскую репродуктивную систему. Выявлено, что уменьшение концентрации мио-инозитола в придатках яичка коррелировало со снижением фертильности у трансгенных мышей [23]. Установлено также, что в сперматозоидах МИ выступает в роли вторичного мессенджера, модулируя внутриклеточные уровни  $Ca^{2+}$ , которые участвуют в регуляции окислительного метаболизма митохондрий и выработки аденозинтрифосфата [24].

Представлены данные систематического обзора (анализ 476 статей с последующей выборкой 20 рандомизированных контролируемых исследований) о влиянии добавления инозитола на гомеостаз глюкозы у 1239 взрослых пациентов.

В группе лиц с нарушением толерантности к глюкозе, получавших МИ, отмечено снижение уровня глюкозы плазмы натощак (средняя разница (РС) –  $-0,44$  ммоль/л (95% ДИ  $-0,65$ –  $-0,23$ )), глюкозы плазмы через два часа после нагрузочного теста с  $75$  г глюкозы (РС –  $-0,69$  ммоль/л (95% ДИ  $-1,14$ –  $-0,23$ )). В данной группе также выявлено уменьшение уровня инсулина плазмы натощак (РС –  $-38,49$  пмоль/л (95% ДИ  $-52,63$ –  $-24,36$ )) и индекса НОМА-IR (РС –  $-1,96$  ммоль  $\times$  мМЕ/л (95% ДИ  $-2,62$ –  $-1,30$ )). Был сделан вывод, что прием инозитола способствует снижению уровня глюкозы в крови за счет улучшения чувствительности тканей к инсулину [25].

В настоящее время в России зарегистрирован комплекс Витажиналь Инозит, который является дополнительным источником мио-инозитола, фолиевой кислоты, витамина D<sub>3</sub>, галлата эпигал-

локатехина и хрома для женщин и мужчин репродуктивного возраста. Благодаря синергичному воздействию компонентов комплекс Витажиналь Инозит может способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с метаболическим синдромом. Это происходит вследствие уменьшения уровня эндотелиального фактора роста и триглицеридов [26]. Компоненты комплекса регулируют энергетический обмен путем влияния на уровень лептина и гликированного гемоглобина [27]. Включение в состав хрома способствует уменьшению аппетита и тяги к сладкому.

Витажиналь Инозит может применяться дополнительно к основной терапии СПКЯ, для снижения ИР и инсулина у пациентов с метаболическим синдромом обоих полов, а также для улучшения состояния кожи и волос у женщин с гиперандрогенией.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать следующие схемы применения Витажиналь Инозит. Так, для поддержки программ по лечению СПКЯ, при гестационном диабете, метаболическом синдроме, инсулинорезистентности, избыточной массе тела и/или ожирении, а также при угревой сыпи, андрогензависимой дерматии, для улучшения состояния кожи и волос показаны два – четыре саше в сутки в течение трех – шести месяцев. При СД 2 типа – четыре саше в сутки в течение того же срока.

Поскольку метаболический синдром – мультидисциплинарная проблема и в основе его лечения лежит комплексный подход, добавление мио-инозитола можно рекомендовать в качестве нутритивной поддержки. Кроме того, требуется проведение дальнейших клинических исследований с адекватной мощностью и качеством для изучения и расширения возможностей добавления мио-инозитола к комплексному лечению метаболических нарушений. ❁

## Литература

1. WHO. Obesity and overweight, 2020 // <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. Ожирение и метаболизм. 2020; 17 (1): 48–55.
3. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol. Rev.* 2018; 98 (4): 2133–2223.
4. Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Кузина И.А. и др. Роль пиоглитазона в борьбе с инсулинорезистентностью, атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и неалкогольной жировой болезнью печени. *Сахарный диабет.* 2022; 25 (5): 504–513.
5. Gambineri A., Laudisio D., Marocco C., et al. Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Female infertility: which role for obesity? *Int. J. Obes. Suppl.* 2019; 9 (1): 65–72.
6. Pasquali R., Gambineri A., Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *VJOG.* 2006; 113 (10): 1148–1159.
7. Шибанова Е.И. Клинико-иммунологические аспекты инсулинорезистентности во время беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
8. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению. Клинические рекомендации (протокол лечения). Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018.
9. Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil. Steril.* 2017; 107 (4): 840–847.



10. Benedetto C., Salvagno F., Canuto E.M., Gennarelli G. Obesity and female malignancies. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2015; 29 (4): 528–540.
11. Gottschau M., Kjaer S.K., Jensen A., et al. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol. Oncol.* 2015; 136 (1): 99–103.
12. Ohwaki K., Endo F., Yano E. Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study. *Andrologia.* 2009; 41 (2): 100–104.
13. Nguyen R.H., Wilcox A.J., Skjaerven R., Baird D.D. Men's body mass index and infertility. *Hum. Reprod.* 2007; 22 (9): 2488–2493.
14. Dinicola S., Unfer V., Facchinetti F., et al. Инозитол: от накопленных знаний к новациям (пер. О.А. Пустотиной). *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (7): 20–42.
15. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P., et al. Contribution of myo-inositol to reproduction. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 147 (2): 120–123.
16. Назаренко Т.А., Исакова К.М. Влияние инозитола на состояние репродуктивной системы пациентов с бесплодием, на качество гамет и эмбрионов (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2018; 24 (4): 33–36.
17. Corrado E., D'Anna R., Di Vieste G., et al. The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabet. Med.* 2011; 28 (8): 972–975.
18. Minozzi M., Nordio M., Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (4): 537–540.
19. Genazzani A.D., Prati A., Santagni S., et al. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28 (2): 969–973.
20. Kamenov Z., Kolarov G., Gateva A., et al. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31 (2): 131–135.
21. D'Anna R., Di Benedetto V., Rizzo P., et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28 (6): 440–442.
22. Mashayekh-Amiri S., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Abdolalipour S., Mirghafourvand M. Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2022; 14 (1): 93.
23. Yeung C.H., Anapolski M., Setiawan I., et al. Effects of putative epididymal osmolytes on sperm volume regulation of fertile and infertile *c-ros* transgenic mice. *J. Androl.* 2004; 25 (2): 216–223.
24. De Luca M.N., Colone M., Gambioli R., et al. Oxidative stress and male fertility: role of antioxidants and inositols. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10 (8): 1283.
25. Miñambres I., Cuixart G., Gonçalves A., Corcoy R. Effects of inositol on glucose homeostasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.* 2019; 38 (3): 1146–1152.
26. Irani M., Seifer D.B., Grazi R.V., et al. Vitamin D decreases serum VEGF correlating with clinical improvement in vitamin D-deficient women with PCOS: a randomized placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2017; 9 (4): E334.
27. Unfer V., Facchinetti F., Orrù B., et al. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr. Connect.* 2017; 6 (8): 647–658.

## A Comprehensive Approach to the Management of Patients with Obesity and Insulin Resistance

M.E. Telnova, PhD, E.V. Goncharova, PhD, N.S. Martirosyan, PhD, I.A. Kuzina

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Milena E. Telnova, milena.telnova@mail.ru

*In recent decades, overweight and obesity can rightfully be attributed to one of the most significant medical and social problems.*

*As is known, visceral obesity is one of the components of the metabolic syndrome. Serious adverse long-term effects of obesity in the form of cardiovascular, metabolic and reproductive disorders have also been established.*

*Obesity and insulin resistance (IR) are associated with impaired reproductive function in both women and men.*

*According to research results, the relationship between high body mass index and infertility is noted in 25–50% of cases. Insulin resistance aggravates the development of hyperandrogenism in obese women, contributes to the progression of polycystic ovary syndrome, which can cause ovulatory cycle disorders and, as a consequence, infertility. Pathological IR in pregnant women can lead to the development of gestational diabetes mellitus, hypertension and even termination of pregnancy.*

*Metabolic syndrome with manifestations of visceral obesity, hyperinsulinemia and IR is a complex multidisciplinary problem. Treatment of metabolic syndrome should be comprehensive. Thus, myo-inositol can be added as nutritional support to accompany the complex therapy of metabolic syndrome and IR-associated conditions, for example polycystic ovary syndrome.*

**Key words:** obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome, myo-inositol

# ВИТАЖИНАЛЬ® ИНОЗИТ

Симфония репродуктивного здоровья

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА  
ВИТАМИН D3  
МИО-ИНОЗИТОЛ  
ХРОМ  
ГАЛЛАТ  
ЭПИГАЛЛОКАТЕХИНА\*



Комбинация мио-инозитола и фолиевой кислоты, **УСИЛЕННАЯ** витамином D3, хромом, галлатом эпигаллокатехина для поддержки:

- менструальной функции и гормонального фона
- подготовки к беременности и ЭКО
- углеводного и липидного обмена
- здоровья кожи и волос



реклама

**BESINS**  
HEALTHCARE  
Innovating for Well-being

ООО «Безен Хелскеа РУС», Россия, 123022, Москва,  
ул. Сергея Макеева, д. 13. Тел.: (495) 980 10 67;  
факс: (495) 980 10 68. [www.безен.рф](http://www.безен.рф) [www.инозит.рф](http://www.инозит.рф)

\*экстракт листьев зеленого чая  
1. Листок-вкладыш к БАД «Витажиналь® Инозит»  
ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.



<sup>1</sup> Республиканский многопрофильный медицинский центр, Южная Осетия

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

<sup>3</sup> Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

# Влияние COVID-19 на репродуктивную и эректильную функции у мужчин

М.Р. Борова<sup>1</sup>, А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.<sup>2,3</sup>

Адрес для переписки: Моника Рамазовна Борова, monicaberoeva@yandex.ru

Для цитирования: Борова М.Р., Мкртумян А.М. Влияние COVID-19 на репродуктивную и эректильную функции у мужчин. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (12): 36–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-12-36-41

*На сегодняшний день установлено, что около 20% супружеских пар страдают бесплодием. При этом 40–60% случаев приходится на мужское бесплодие.*

*К факторам, влияющим на мужское бесплодие, относятся вредные привычки, стресс, социально-экономические условия, генетические заболевания, ожирение, сахарный диабет, инфекционно-воспалительные процессы на фоне бактериальных и вирусных инфекций.*

*Известно, что для сперматогенеза необходимо физиологическое количество активных форм кислорода. Переизбыток свободных радикалов приводит к апоптозу сперматозоидов и повреждению их ДНК. Согласно результатам исследований, у мужчин при COVID-19 усиливается перекисное окисление липидов во всех тканях репродуктивной системы, развивается окислительный стресс, что приводит к нарушению эректильной и репродуктивной функций.*

**Ключевые слова:** COVID-19, мужское здоровье, тестостерон

## Введение

Впервые коронавирус был выделен в 1966 г. D.A. Tyrrell и M.L. Vunop от больного с острым ринитом [1–4]. В 2002 г. в провинции Гуандун Китайской Народной Республики была зарегистрирована вспышка атипичной пневмонии, вызванная коронавирусной инфекцией. В 2012 г. в Саудовской Аравии диагностирован ближневосточный респираторный синдром, унесший жизни 858 человек. В декабре 2019 г. в г. Ухане китайской провинции Хубэй произошла вспышка новой коронавирусной инфекции, охватившей в дальнейшем более 180 стран. В феврале 2020 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) присвоили официальное название новой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, – COVID-19 [5–10].

Коронавирусы представляют собой семейство положительных одноцепочечных оболочечных РНК-содержащих вирусов диаметром от 60 до 140 нм, характеризующихся высокой мутагенностью и быстрой рекомбинацией и поражающих как животных, так и людей. На оболочке вируса представлен тримерный остроконечный спайгликопротеин – шиповидный S-белок, который состоит из трех доменов: эктодомена, домена мембранного якоря и короткого внутриклеточного хвоста. В состав эктодомена входит рецептор-связывающая субъединица S1, содержащая N- и С-терминальные домены, распознающие в качестве своего рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), и мембраносвязанная субъединица S2 [11, 12].

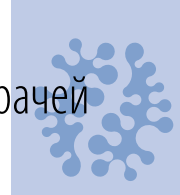
В настоящее время выделяют четыре рода коронавирусов: α, β, γ и δ.

Коронавирус распространяется воздушно-капельным, воздушно-контактным, контактно-бытовым путями, возможен также фекально-оральный путь передачи.

Наиболее уязвимыми для инфицирования признаны лица старше 65 лет, имеющие коморбидные заболевания: онкологические, сердечно-сосудистые, бронхолегочные, ожирение, сахарный диабет.

Согласно данным экспертов ВОЗ, ожирение является самым распространенным хроническим заболеванием, проявляющимся чрезмерным, ненормальным отложением жировой ткани [13, 14]. В 2012 г. около 1,7 млрд человек уже страдало ожирением [15]. Первое место по количеству лиц с избыточной массой тела занимали Соединенные Штаты Америки. Таковых насчитывалось 34% населения, у 27% из них имело место ожирение [16]. Согласно данным исследований Г.А. Мельниченко и Т.И. Романовой, в начале 2000-х гг. в России примерно у 30% населения фиксировалась избыточная масса тела, при этом у 25% – ожирение [17].

Избыточная масса тела и ожирение ассоциируются с риском развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, нарушением эректильной и репродуктивной функций, а также функции опорно-двигательного аппарата [18, 19]. Кроме того, у пациентов с ожирением повышен риск заражения новой коронавирусной инфекцией с развитием тяжелых осложнений, что связано с активацией экспрессии участков генов в адипоцитах, ответственных за образование АПФ-2, который необходим для проникновения SARS-CoV-2 в клетку хозяина [20].



Согласно результатам китайских ученых, из 41 пациента, госпитализированного с новой коронавирусной инфекцией, 30 были мужчины [21]. Аналогичная ситуация была выявлена в США. Среди госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией преобладали лица мужского пола. Мужчины более подвержены развитию COVID-19 из-за высокого уровня экспрессии АПФ-2. Избыточная масса тела или ожирение усугубляют риск тяжелого течения инфекции [22]. Тяжелое течение COVID-19 прежде всего связано с развитием цитокинового шторма. При гиперактивном неконтролируемом иммунном ответе вырабатывается избыточное количество интерлейкинов, интерферонов, хемокинов, фактора некроза опухоли (ФНО), колониестимулирующего фактора и ряда других медиаторов воспаления [23, 24]. Ожирение также ассоциируется с продукцией провоспалительных цитокинов и белков острой фазы. При наличии ожирения и COVID-19 выброс цитокинов суммируется и усугубляет течение инфекции [25–27].

### **COVID-19 и поражение репродуктивных органов у мужчин**

Согласно постановлению правительства Российской Федерации от 31.01.2020 № 66, COVID-19 отнесен ко второй группе патогенности [28, 29].

COVID-19 – острое респираторное вирусное заболевание, поражающее органы дыхания и вызывающее двустороннюю вирусную пневмонию, а у 3–4% больных острый респираторный дистресс-синдром.

Вирус проникает в клетку хозяина через рецепторы к АПФ-2, который является трансмембранным белком I. Более 80% этих рецепторов расположено на поверхности альвеолярных эпителиальных клеток и сердечно-сосудистых эндотелиальных клеток. Помимо сердца и легких вирус поражает центральную нервную систему, почки, желудочно-кишечный тракт, иммунную и эндокринную системы, что также обусловлено наличием рецепторов АПФ-2 в этих органах.

Как было отмечено ранее, мужчины более восприимчивы к новой коронавирусной инфекции и показатели смертности у них более высокие, чем у женщин [30]. SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени через экспрессию вирусного шиповидного S-белка к рецепторам АПФ-2, которые в большом количестве содержатся в семенниках, а также в клетках Лейдига, Сертоли и сперматогониях [31–33]. Главную роль в распознавании этого рецептора играет С-терминальный домен [34, 35]. С помощью трансмембранной сериновой протеазы 2, представленной в сперматогониях и сперматидях, вирус связывается с рецептором АПФ-2 и проникает в клетку хозяина, в результате чего происходят праймирование и расщепление S-белка, эндцитоз и репликация генома вируса [36–39]. Это приводит к эндотелиальной дисфункции тестикул, в дальнейшем – к субклиническому гипогонадизму, нарушению эректильной и репродуктивной функций [40, 41].

В последние годы отмечается рост числа обращений мужчин, переболевших COVID-19, с жалобами на нарушение эректильной и репродуктивной функции.

### **Демографическая ситуация**

Во многих странах мира демографы отмечают прогрессивное старение населения, отказ от деторождения,

снижение фертильной функции. На демографические показатели во многом воздействуют социально-экономические и политические проблемы в мире в целом и конкретной стране в частности. Репродуктивное здоровье населения является составной частью здоровья общества и влияет на демографическую ситуацию, а также на состояние национальной безопасности страны [42]. Согласно статистическим данным, уровень рождаемости в Италии уменьшился на 22%, в Германии – на 14% [43]. В России с учетом ежегодного сокращения численности населения на 2 млн ожидается снижение численности населения до 120 млн, что выше показателей европейских стран [44–48]. В Южной Осетии сокращение населения связано с тягостями военно-политической и социальной ситуации из-за распада Советского Союза. За прошедшие 30 лет население Южной Осетии уменьшилось более чем на 50% [49, 50]. Для прироста населения необходимо предпринимать меры по укреплению здоровья жителей, в особенности лиц репродуктивного возраста [51, 52].

### **Мужское бесплодие, окислительный стресс и цитокины**

Согласно мнению экспертов ВОЗ, диагноз «бесплодие» устанавливается в отсутствие беременности в течение одного года при регулярной половой жизни без применения методов контрацепции [53].

Бесплодием страдают около 20% семейных пар. При этом на мужское бесплодие приходится 40–60%.

Многие исследователи отмечают тенденцию к снижению качества и продолжительности жизни мужчин, что отрицательно сказывается на демографической ситуации в стране. Мужское бесплодие подразделяется на два вида: секреторное и экскреторное. К секреторному бесплодию относится нарушение продукции сперматозоидов вследствие врожденных аномалий яичек, воспалительных и посттравматических изменений, а также дистрофических и атрофических изменений в тканях яичек. Экскреторное бесплодие обусловлено обструкцией полового тракта, нарушением эвакуации спермы, эректильной дисфункцией и врожденными аномалиями половых органов. У 50% бездетных пар выявляется нарушение сперматогенеза [54–57]. Не исключен также иммунологический генез бесплодия, зачастую являющийся следствием различных травматических и воспалительных процессов на фоне инфекций и ассоциированный с антиспермальными антителами [58].

За последние десятилетия неоднократно пересматривались параметры спермограммы мужчин в связи с прогрессирующим снижением показателей подвижности и нормальных морфологических форм сперматозоидов, резким снижением концентрации сперматозоидов – с 60 до 15 млн/мл [59]. У 70–80% бесплодных мужчин отмечалось изменение количественных и качественных характеристик семенной жидкости: олигоспермия – уменьшение количества сперматозоидов, астеноспермия – снижение подвижности сперматозоидов, тератозооспермия – увеличение количества сперматозоидов с измененной морфологией, а также олигоастеноспермия и олигоастенотератозооспермия [60].

В развитии мужской фертильности особую роль отводят окислительному стрессу [61]. В 1991 г. H. Sies впервые описал окислительный стресс как повышение выработки активных



форм кислорода, негативно воздействующих на клетки и нарушающих антиоксидантный механизм защиты. При воспалительных процессах на фоне вирусных респираторных инфекций повышается выработка цитокинов, развивается окислительный стресс, ведущий к гиперпродукции активных форм кислорода и антиоксидантному дисбалансу [62–64].

Активные формы кислорода вырабатываются главным образом в митохондриях. Их физиологическая концентрация необходима для созревания сперматозоидов, акросомальной реакции, капацитации, гиперактивации и проникновения сперматозоидов в яйцеклетку. Важно подчеркнуть, что незрелые сперматозоиды с остатками цитоплазмы и лейкоциты спермы также продуцируют активные формы кислорода [65–67].

Оплодотворение зависит от двигательной способности сперматозоидов [68–71]. Подвижность сперматозоидов обеспечивается при окислении ядерных белков под влиянием перекиси водорода. За счет небольших концентраций перекиси водорода осуществляется фосфорилирование тирозина, улучшающее связывание сперматозоида с яйцеклеткой.

При митохондриальной дисфункции происходят нарушение синтеза аденозинтрифосфата и гиперпродукция активных форм кислорода, увеличение степени восстановленности окисленной формы никотинамидадениндинуклеотида, что приводит к повышению скорости образования активных форм кислорода и снижению энергообеспечения клетки, а впоследствии – к увеличению проницаемости митохондриальных мембран. Гиперпродукция свободных радикалов негативно влияет на спермограмму: снижаются активность сперматозоидов, количество нормальных форм сперматозоидов, утрачивается целостность ДНК сперматозоидов [72–76]. При инфекционных процессах усиливаются перекисное окисление липидов и выработка цитокинов во всех тканях мужской репродуктивной системы, в результате чего изменяется проницаемость клеточных мембран, повреждается ДНК сперматозоидов, нарушаются экспрессия рецепторов андрогенных гормонов в тестикулах и баланс антиоксидантной системы [77].

Получены данные о связи цитокинов с окислительным стрессом в мужских гонадах. В яичках в физиологической концентрации продуцируются цитокины, которые необходимы для правильного функционирования мужской репродуктивной системы и которые являются естественными компонентами семенной плазмы. Источниками цитокинов служат макрофаги яичек и, по мнению некоторых авторов, клетки Лейдига и Сертоли, продуцирующие интерлейкины (ИЛ) 1 и 2 [78, 79]. При гиперпродукции ФНО- $\alpha$  в семенной жидкости снижаются количество и подвижность сперматозоидов, нарушается их морфоло-

гия, происходит апоптоз сперматозоидов в результате пролиферации и дифференцировки  $\beta$ -клеток, пролиферации Т-клеток и естественных клеток-киллеров. Переизбыток ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  также способствует апоптозу сперматозоидов в эякуляте путем пролиферации и дифференцировки  $\beta$ -клеток, хемоаттракции лейкоцитов к месту воспаления и индукции нейтрофилов с образованием моноцитов.

Во время инфекционного процесса в семенной жидкости отмечаются активное высвобождение и гиперпродукция цитокинов, повреждающих клеточные мембраны и кровеносные сосуды, питающие мужские гонады, в половом тракте развивается отечность, накапливаются иммуноглобулины, комплемент и другие белки спермы. С одной стороны, в область воспаления из семенных пузырьков транспортируются лейкоциты, под воздействием ФНО- $\alpha$  активируются нейтрофилы, что запускает продукцию кислородных радикалов и оксида азота, необходимых для функционирования клеток, с другой стороны, разрушается целостность мембран из-за переизбытка активных форм кислорода [80, 81].

Установлено, что в спермальной жидкости бесплодных мужчин содержится значительно количество ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , при этом их концентрация зависит от концентрации лейкоцитов [82–86].

Таким образом, повышенная чувствительность сперматозоидов к активным формам кислорода обусловлена высоким содержанием жирных кислот в мембране клеток, при окислении которых повреждаются целостность и проницаемость мембран сперматозоидов [87, 88]. В результате повышенной концентрации активных форм кислорода на ранних стадиях сперматогенеза происходят апоптоз и повреждение ДНК в сперматиде и предшественниках сперматозоидов, что приводит к снижению количества, подвижности и нарушению морфологии сперматозоидов [89].

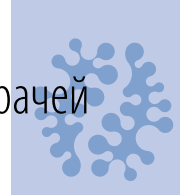
## Заключение

Инфекционно-воспалительные процессы в мужских половых гонадах на фоне вирусных инфекций, в том числе новой коронавирусной инфекции, негативно влияют на качественную и количественную характеристику спермограммы. Изменение спермограммы может стать причиной бесплодия. При дисбалансе прооксидантных и антиоксидантных веществ на фоне COVID-19 в семенной жидкости происходят метаболические и функциональные нарушения, обуславливающие развитие эректильной дисфункции и мужской инфертильности. Для своевременного выявления риска развития нарушений половой функции рекомендовано активное диспансерное наблюдение мужчин, перенесших COVID-19, особенно с избыточной массой тела или ожирением. 🌐

## Литература

1. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы. Артериальная гипертензия. 2020; 26 (3): 304–311.
2. Ларина В.Н., Головкин М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2020; 2.
3. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015; 13 (4): 35–42.





4. Santos J.R., Varum S., Amaral S., et al. Mitochondrial functionality in reproduction: from gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells. *Hum. Reprod. Update.* 2009; 15 (5): 553–572.
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 // [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf).
6. Кулагина М.Г., Венгеров Ю.Я. Коронавирусная инфекция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
7. Намитоков А.М., Ишевская О.П., Фетисова В.И. и др. Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (4): 3854.
8. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (1): 3–8.
9. McIntosh K., Perlman S. Coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome (SARS) and middle east respiratory syndrome (MERS). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 2015; 2 (157): 1928–1936.
10. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet.* 1966; 287 (7428): 76–77.
11. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020; 9 (2): 18–32.
12. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет.* 2020; 10 (2): 221–246.
13. Кондрашкина О.В., Ермачек Е.А., Кривцова Е.В. и др. Особенности гормонального метаболизма у мужчин, больных ожирением. *РМЖ.* 2007; 2: 85.
14. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 2000; 894: i-xii, 1-253.
15. Вербовой А.Ф. Ожирение, манифестировавшее в пубертатный период. Самара: Офорт, 2012.
16. James W.P.T. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J. Intern. Med.* 2008; 263 (4): 336–352.
17. Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. М.: МИА, 2004.
18. Мещеряков А.В., Левушкин С.П. Тип телосложения как возможный маркер заболеваний и особенностей организации двигательной активности студентов. *Спортивная медицина: наука и практика.* 2015; 1: 61–67.
19. Wong E., Tanamas S.K., Wolfe R., et al. The role of obesity duration on the association between obesity and risk of physical disability. *Obesity.* 2015; 23 (2): 443–447.
20. Ионов С.Н., Саидов С.С., Абанина О.В. и др. Коронавирусная инфекция при ожирении. *Вестник медицинского института «Реавиз: реабилитация, врач и здоровье».* 2021; 51 (3): 240–247.
21. Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020; 9 (3): 25–32.
22. Sanocka D., Jedrzejczak P., Szumala-Kaekol A., et al. Male genital tract inflammation: the role of selected interleukins in regulation of pro-oxidant and antioxidant enzymatic substances in seminal plasma. *J. Androl.* 2003; 24 (3): 448–455.
23. Caussy C., Pattou F., Wallelet F., et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (7): 562–564.
24. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation.* 2020; 142 (1): 4–6.
25. Сенцова Т.Б., Кириллова О.О., Тутельян В.А. и др. Генетические маркеры метаболизма в оценке цитокинового статуса. *Иммунология.* 2014; 5: 241–244.
26. Черняк О.О., Сенцова Т.Б., Ворожко И.В. и др. Геномные, протеомные и метаболомные предикторы атеросклероза у больных ожирением. *Сообщение II. Вопросы питания.* 2015; 84 (5): 39–45.
27. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506.
28. Шамшева О.В. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2). *Детские инфекции.* 2020; 19 (1): 5–6.
29. Tan W., Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2020; 309: 70–77.
30. Dutta S., Sengupta P. SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod. Sci.* 2020; 28 (1): 23–26.
31. Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Тыренко В.В. и др. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Артериальная гипертензия.* 2020; 26 (3): 248–262.
32. Wang Z., Xu X. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. *Cells.* 2020; 9 (4): 920.
33. Zou X., Chen K., Zou J., et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020; 14 (2): 185–192.
34. Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф., Ишметов В.Ш. и др. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019. *Артериальная гипертензия.* 2020; 26 (3): 240–247.
35. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020; 181 (2): 281–292.



36. Конради А.О., Недошивин А.О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (4): 3861.
37. Bendayan M., Robin G., Hamdi S., et al. COVID-19 in men: with or without virus in semen, spermatogenesis may be impaired. *Andrologia*. 2021; 53 (1): e13878.
38. Pozzilli P., Lenzi A. Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism*. 2020; 108 (154252).
39. Salonia A., Corona G., Giwercman A., et al. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): a multidimensional research project. *Andrology*. 2021; 9 (1): 19–22.
40. Sansone A., Mollaioli D., Ciocca G., et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J. Endocrinol. Invest.* 2021; 44 (2): 223–231.
41. Youni J.S., Abassi Z., Skorecki K. Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE2 connection. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020; 318 (6): 878–880.
42. Алчинбаев М.К. Оценка результатов анкетирования мужчин в рамках школы мужского здоровья. *Урология*. 2016; 1: 75–81.
43. Аполихин О.И., Москалева Н.Г., Комарова В.А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015; 4: 4–14.
44. Журбина Н.Е. Современная модель демографического поведения в европейском регионе в условиях миграционного кризиса. *Регион: системы, экономика, управление*. 2018; 47 (2): 229–234.
45. Пухова А.Г., Беляева Т.К., Толкунова С.Г., Курбатова А.С. Влияние демографического фактора на региональный рынок труда. *Economic Consultant*. 2019; 25 (1): 33–39.
46. Рудакова Е.К. Демографический кризис в Европе: типы воспроизводства населения. *Власть*. 2020; 5: 246–253.
47. Рудакова Е.К. Многофакторный анализ внутренних демографических угроз России. *Власть*. 2020; 6: 30–38.
48. Соболева С.В., Смирнова Н.Е., Чудаева О.В. Демографическая ситуация в России: настоящее и будущее. *Мир новой экономики*. 2016; 3: 106–115.
49. Каберты Н.Г., Кочиева Ж.Г. Общественное мнение о факторах и причинах миграции населения Южной Осетии. *Общество: социология, психология, педагогика*. 2021; 12: 87–93.
50. Каберты Н.Г., Дзагоев С.В. Уровень и динамика денежных доходов как фактор, влияющий на миграционные процессы населения Южной Осетии. *Регионарные проблемы преобразования экономики*. 2020; 11: 87–95.
51. Смирнова Н.Е., Чудаева О.В. Демографическая безопасность России: региональные измерители, оценка результатов. *Мир новой экономики*. 2016; 4: 142–153.
52. Щелакова В.А., Негреева В.В., Салманов А.Б. Оценка демографической ситуации для обеспечения национальной безопасности России. *Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Экономика и экологический менеджмент»*. 2019; 12 (3): 77–92.
53. Винник Ю.Ю., Борисов В.В. Диагностика мужского бесплодия: современное состояние проблемы. *Клиническая лекция. Consilium Medicum*. 2017; 19 (7): 65–69.
54. Виноградов И.В., Блохин А.В., Афанасьева Л.М. и др. Опыт применения L-карнитина в лечении секреторного бесплодия у мужчин (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия*. 2009; 2: 19–22.
55. Жиборев Б.Н. Заболевания органов половой системы в патогенезе нарушений репродуктивного здоровья мужчин. *Урология*. 2008; 3: 62–67.
56. Курило Л.Ф., Сорокина Т.М., Матющенко Г.Н. и др. Влияние бессимптомных инфекций урогенитального тракта на показатели эякулята у мужчин с бесплодием и варикоцеле. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016; 17 (2): 98–103.
57. Хайрутдинов К.Н., Ситдыкова М.Э., Зубков А.Ю. Мужское бесплодие – проблема XXI века. *Практическая медицина*. 2018; 16 (6): 185–189.
58. Ohl D.A., Naz R.K. Infertility due to antisperm antibodies. *Urology*. 1995; 46 (4): 591–602.
59. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C., et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77 (1): 204–210.
60. Hamada A., Esteves S.C., Agarwal A. The role of contemporary andrology in unraveling the mystery of unexplained male infertility. *Open Reprod. Sci. J.* 2011; 3: 27–41.
61. Божедомов В.А., Александрова Л.А., Сухих Г.Т. и др. Причины оксидативного стресса сперматозоидов. *Проблемы репродукции*. 2008; 6: 67–73.
62. Кидун К.А., Угольник Т.С. Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе патоспермий при окислительном стрессе. *Проблемы здоровья и экологии*. 2013; 36 (2): 20–24.
63. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008.
64. Tsiporenko S.I. Influence of immunocorrection on the inflammatory process in the urogenital tract in men with infertility. *Fiziol. Zh.* 2013; 59 (6): 72–80.
65. Abd-Aziz N., Chatterjee C., Chatterjee R., Durairajanayagam D. Corticosterone-induced oxidative stress alters epididymal sperm fertility in rats. *ASM Sci. J.* 2014; 8 (2): 117–124.
66. Praczek M., Kurpisz M. The redox system in human semen and peroxidative damage of spermatozoa. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*. 2005; 59: 523–534.
67. Plante M., De Lamirande E., Gagnon C. Reactive oxygen species released by activated neutrophils, but not by deficient spermatozoa, are sufficient to affect normal sperm motility. *Fertil. Steril.* 1994; 62 (2): 387–393.
68. Berdanier C.D. *Mitochondria in Health and Disease*. Boca Raton, 2005.



69. Nascimento J.M., Shi L.Z., Tam J., et al. Comparison of glycolysis and oxidative phosphorylation as energy sources for mammalian sperm motility, using the combination of fluorescence imaging, laser tweezers, and real-time automated tracking and trapping. *J. Cell. Physiol.* 2008; 217 (3): 745–751.
70. Kumar D.P., Sangeetha N. Mitochondrial DNA mutations and male infertility. *Indian J. Hum. Genet.* 2009; 15 (3): 93–97.
71. Wright C., Milne S., Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. *Reprod. Biomed. Online.* 2014; 28 (6): 684–703.
72. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020; 75 (4): 318–325.
73. Евдокимов В.В., Жуков О.Б., Кастрикин Ю.В. и др. Оксидативный стресс и патозооспермия. *Андрология и генитальная хирургия.* 2017; 18 (2): 27–32.
74. Жабин С.Г., Артифесков С.Б., Нагайцев В.М. Современные представления о созревании сперматозоидов в придатке яичка. *Проблемы репродукции.* 2010; 2: 66–73.
75. Лукьянова Л.Д. Фармакология митохондриальных дисфункций. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (8): 102–107.
76. Pelliccione F., Micillo A., Cordeschi G., et al. Altered ultrastructure of mitochondrial membranes is strongly associated with unexplained asthenozoospermia. *Fertil. Steril.* 2011; 95 (2): 641–646.
77. Курашова Н.А. Особенности окислительного стресса при различных патологических состояниях у мужчин репродуктивного возраста. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012; 2 (2): 164–167.
78. Azenabor A., Ekun A.O., Akinloye O. Impact of inflammation on male reproductive tract. *J. Reprod. Infertil.* 2015; 16 (3): 123–129.
79. Maegawa M., Kamada M., Irahara M., et al. A repertoire of cytokines in human seminal plasma. *J. Reprod. Immunol.* 2002; 54 (1–2): 33–42.
80. Ji G., Gu A., Wang Y., et al. Genetic variants in antioxidant genes are associated with sperm DNA damage and risk of male infertility in a Chinese population. *Free Radic. Biol. Med.* 2012; 52 (4): 775–780.
81. Koçak I., Yenisey Ç., Dündar M., et al. Relationship between seminal plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor  $\alpha$  levels with semen parameters in fertile and infertile men. *Urol. Res.* 2002; 30 (4): 263–267.
82. Айзикович Б.И., Айзикович И.В., Верба О.Ю., Козлов В.А. Взаимосвязь морфологических нарушений сперматозоидов с уровнем цитокинов семенной плазмы у мужчин, состоящих длительное время в бесплодном браке. *Медицинская иммунология.* 2008; 10 (2–3): 203–208.
83. Останин А.А., Айзикович Б.И., Черных Е.Р. Цитокиновый профиль семенной плазмы человека. *Проблемы репродукции.* 2006; 6: 65–74.
84. Hedger M.P., Meinhardt A. Cytokines and the immune-testicular axis. *J. Reprod. Immunol.* 2003; 58 (1): 1–26.
85. Jeng H.A.C., Lin W.Y., Chao M.R., et al. Semen quality and sperm DNA damage association – revised – finalized with oxidative stress in relation to exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.* 2018; 53 (14): 1221–1228.
86. Nakamura B.N., Lawson G., Chan J.Y., et al. Knockout of the transcription factor NRF2 disrupts spermatogenesis in an age-dependent manner. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 49 (9): 1368–1379.
87. Lewis S.E., Sterling E.S., Young I.S., Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil. Steril.* 1997; 67 (1): 142–147.
88. Suleiman S.A., Ali M.E., Zaki Z.M., et al. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J. Androl.* 1996; 17 (5): 530–537.
89. Fisher H.M., Aitken R.J. Comparative analysis of the ability of precursor germ cells and epididymal spermatozoa to generate reactive oxygen metabolites. *J. Exp. Zool.* 1997; 277 (5): 390–400.

## The Effect of COVID-19 on Reproductive and Erectile Functions in Men

M.R. Beroeva<sup>1</sup>, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Republican Multidisciplinary Medical Center, South Ossetia

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Monika R. Beroeva, monicaberoeva@yandex.ru

*It has been established that about 20% of married couples suffer from infertility. At the same time, 40–60% of cases are male infertility.*

*Factors affecting male infertility include bad habits, stress, socio-economic conditions, genetic diseases, obesity, diabetes mellitus, infectious and inflammatory processes developed from bacterial and viral infections.*

*It is known that for spermatogenesis a physiological amount of reactive oxygen species is necessary. An overabundance of free radicals leads to sperm apoptosis and damage to their DNA. According to research results, in men with COVID-19, lipid peroxidation increases in all tissues of the reproductive system; oxidative stress develops which leads to a violation of erectile and reproductive functions.*

**Key words:** COVID-19, men's health, testosterone



<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

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

# Предиабет – актуальная медико-социальная проблема современности

Е.В. Бирюкова, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, М.В. Шинкин<sup>2</sup>, А.А. Старшинова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Бирюкова, lena@obsudim.ru

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Шинкин М.В., Старшинова А.А. Предиабет – актуальная медико-социальная проблема современности. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (12): 42–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-12-42-50

*Предиабет – острая медико-социальная проблема. К предиабету относят любое из ранних нарушений гликемии, таких как нарушение гликемии натощак и нарушенная толерантность к глюкозе. Высокая распространенность предиабета в России создает предпосылки для дальнейшего роста заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа и сердечно-сосудистой патологией.*

*В статье обсуждаются факторы риска развития нарушений углеводного обмена. Актуализируется проблема ожирения, вклад нарушения адипогенеза в формирование инсулинорезистентности.*

*Рассматриваются вопросы патогенеза, скрининга и терапии предиабета.*

*Основная цель лечения предиабета заключается в профилактике развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. Для этого у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена применяются немедикаментозные и медикаментозные методы терапии. К медикаментозным методам прежде всего следует отнести метформин. Механизм действия метформина включает снижение продукции глюкозы печенью, увеличение чувствительности периферических тканей к инсулину, утилизации глюкозы периферическими тканями, уменьшение окисления жирных кислот и всасывания углеводов в кишечнике.*

**Ключевые слова:** предиабет, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушение гликемии натощак, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, инсулинорезистентность, модификация образа жизни, метформин

**Н**арушения углеводного обмена, спектр которых включает нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ), нарушение гликемии натощак (НГН) или их сочетание, сахарный диабет (СД) 2 типа, привлекают все больше внимания клиницистов.

Любое из ранних нарушений гликемии обозначают термином «предиабет».

Число лиц с ранними нарушениями значительно превышает число больных СД 2 типа [1]. Ежегодно у 4–9% пациентов НТГ переходит в СД 2 типа [2]. Примерно у 25% лиц с предиабетом в течение трех – пяти лет, а у 70% – в течение жизни разовьется СД 2 типа [3, 4]. Результаты исследования NATION продемонстрировали, что почти у одной пятой населения России имеет место предиабет (19,3% участников (5128/26 620; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 18,8–19,7%)) [5]. Высокая распространенность предиабета в России создает предпосылки для дальнейшего роста заболеваемости СД 2 типа и сердечно-сосудистой патологией. Необходимо отметить, что вклад предиабета в развитие сердечно-сосудистых заболеваний пока остается недооцененным.

Предиабет повышает риск развития многих патологий, ассоциированных с хронической гипергликемией, таких

как диабетическая ретинопатия, нейропатия, нефропатия и макрососудистые осложнения. Роль гипергликемии в иницировании повреждения сосудистой стенки и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний имеет обширную доказательную базу [6–8]. В частности, анализ результатов 53 проспективных когортных исследований (n = 1 611 339, медиана наблюдения – 9,5 года) выявил, что предиабет связан со значимым возрастанием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом (отношение шансов (ОШ) 1,13–1,30), ишемической болезни сердца (ОШ 1,10–1,20), инсульта (ОШ 1,06–1,20) и общей смертности (ОШ 1,13–1,32) по сравнению с нормогликемией [6]. В исследовании MESA десятилетний период наблюдения за 6000 участниками показал, что предиабет сопровождается трехкратным увеличением риска развития инфаркта миокарда по сравнению с нормогликемией [8].

К сожалению, 90% лиц с предиабетом не знают о наличии у себя патологии.

В настоящее время установлены как модифицируемые, так и немодифицируемые факторы риска развития предиабета и СД 2 типа [9]:



- возраст  $\geq 45$  лет;
- избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>);
- отягощенный семейный анамнез – родители или сibsы с СД 2 типа;
- привычно низкая физическая активность;
- НГН или НТГ в анамнезе;
- 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 сердечно-сосудистых заболеваний.

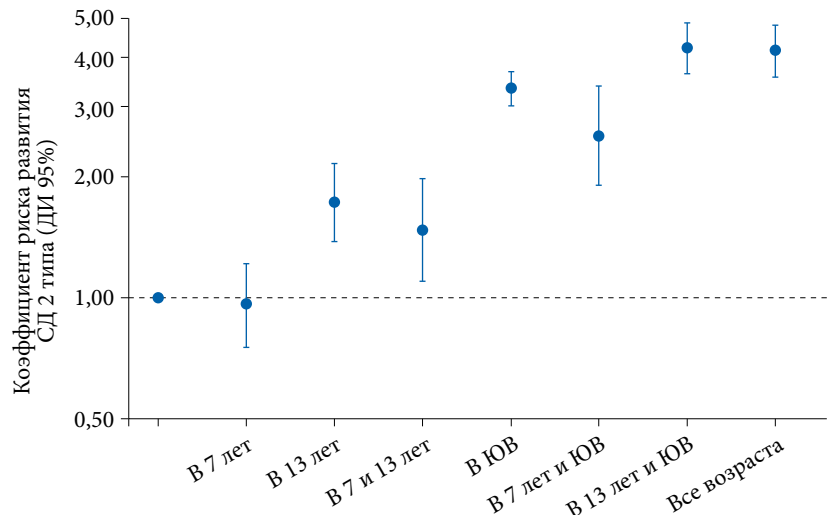
Ключевым фактором риска нарушений углеводного обмена является избыточная масса тела или ожирение, особенно в случае отложения жира в висцеральных депо, которые также ассоциируются с артериальной гипертензией, дислипидемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и др. (рис. 1) [10]. Считается, что эпидемический рост заболеваемости СД 2 типа за последние десятилетия связан с повсеместным увеличением доли населения с избыточным весом или ожирением. Согласно результатам исследования NATION, количество участников с предиабетом и СД 2 типа увеличивалось по мере повышения ИМТ [5]. В частности, в группе лиц с ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> распространенность СД 2 типа и предиабета составила 1,1 и 7,4% соответственно, в группе лиц с ИМТ  $\geq 25$  и  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> (с избыточной массой тела) – 3,9 и 18,6%, в группе лиц с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> (с ожирением) – 12,0 и 33,1% [5]. Гендерные различия в отношении распространенности нарушений углеводного обмена отсутствовали [5].

К сожалению, появляется все больше данных о резком увеличении встречаемости избыточного веса или ожирения среди подростков [11]. Так, согласно результатам когортного исследования с включением 62 565 лиц детского, подросткового и юношеского возраста, среди которых у 10,7% был диагностирован СД 2 типа (в течение 1 969 165 человеко-лет наблюдения), повышенный ИМТ был связан с более высоким риском развития СД 2 типа во взрослой жизни [12]. Имевшие избыточный вес в пубертатно-юношеском периоде чаще в будущем заболели СД 2 типа (рис. 2). При этом избыточная масса тела в период полового созревания и юности была связана с более высоким риском развития СД 2 типа, чем таковая в юношеском возрасте.

По мере накопления жира не только увеличиваются размер и количество адипоцитов, но и изменяется их функциональная активность. Нарушение адипогенеза приводит к тому, что гипертрофированные жировые клетки в избытке секретируют адипоцитокينات, включая фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ) 6 и 8, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1, С-реактивный белок, воздействующие на различные метаболические и гемодинамические процессы, в частности на метаболизм глюкозы, чувствительность тканей к инсулину, системное воспаление, эндотелиальную функцию [13]. При избытке жировой ткани секреция адипоцитокинов,



Рис. 1. Ожирение и его клинические последствия



Примечание: ЮВ – юношеский возраст.

Рис. 2. Риск развития СД 2 типа в зависимости от наличия избыточной массы тела в разные возрастные периоды (детский, подростковый, юношеский)

повышающих чувствительность тканей к инсулину, например адипонектина и оментина, снижается. В то же время секреция адипокинов, способствующих возникновению инсулинорезистентности (ИР), повышается. Речь, в частности, идет о резистине и вистафине. Выраженность ИР возрастает параллельно с накоплением жировой массы [14].

Инструментальные исследования, такие как компьютерная и магнитно-резонансная томография, позволили более детально изучить топографию жировой ткани. В настоящее время выделяют подкожную жировую ткань и висцеральную жировую ткань (ВЖТ). Последняя расположена вокруг внутренних органов, и ее количество увеличивается с возрастом не только абсолютно, но и относительно [15, 16]. Анатомо-топографические и метаболические особенности ВЖТ по сравнению с подкожной жировой тканью признаны определяющими в развитии ИР. Так, ВЖТ лучше иннервирована, имеет большее количество адипо-



цитов на единицу массы, более широкую сеть капилляров, обильную иннервацию и непосредственное сообщение с порталной системой [15–17]. Важно отметить, что многие адипоцитокينات, экспрессия которых более всего выражена в адипоцитах ВЖТ, играют существенную роль в формировании ИР и ее различных проявлений.

Увеличение объема висцеральных адипоцитов приводит к изменению конформации молекулы инсулинового рецептора, нарушению процессов связывания рецептора с инсулином, а также передачи сигнала от рецептора инсулина к мишеням инсулина во внутриклеточных инсулинозависимых сигнальных каскадах по механизму отрицательной обратной связи [18–20]. При нарушенном адипогенезе большинство секретируемых адипоцитокитов ухудшают чувствительность тканей к инсулину путем активации таких киназ, как NF-κB (nuclear factor κ-light-chain-enhancer activated B cells), IKK (inhibitor κB kinase) и JNK (c-jun N-terminal kinase) [21]. Указанные киназы используют субстрат инсулинового рецептора как один из субстратов. Они фосфорилируют его по нескольким сериновым остаткам, переводя в неактивное состояние и таким образом прерывая передачу сигнала по инсулиновому каскаду. Наряду с цитокинами провоспалительным воздействием также обладают свободные жирные кислоты (СЖК), уровень которых значительно возрастает при висцеральном ожирении [14]. СЖК запускают тот же воспалительный каскад с участием NF-κB, IKK и JNK. Провоспалительные цитокины, продуцируемые жировой тканью, и СЖК цитотоксичны для β-клеток поджелудочной железы.

Существует тесная связь между хроническим метавоспалением жировой ткани и нарушением чувствительности к инсулину [21, 22]. На фоне нарушенного адипогенеза происходит активное накопление макрофагов вследствие рекрутирования из сосудистого русла (макрофаги-рекруты) в жировую ткань [13, 23]. При ожирении изменяются фенотипические и функциональные характеристики макрофагов. Гипертрофия адипоцитов в сочетании со снижением васкуляризации жировой ткани вследствие несовершенного ангиогенеза вызывает гипоксию. В результате происходит гибель жировых клеток путем апоптоза

и ишемического некроза. В ответ на этот процесс жировая ткань инфильтрируется активированными макрофагами-рекрутами (M1-фенотип), образующими корноподобные структуры вокруг погибших адипоцитов [13]. По мере прогрессирования ожирения происходит поляризация макрофагов в сторону преобладания провоспалительного M1-фенотипа (классически активированные), которые экспрессируют CD11c и вырабатывают провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α и др., что способствует активации локального и системного воспаления, нарушению сигнальных путей инсулина, особенно в ВЖТ [22, 24]. При этом продукция адипонектина, способствующего поляризации макрофагов в M2-направлении (антивоспалительный фенотип), при накоплении жира уменьшается.

### Патофизиология нарушенной толерантности к глюкозе и нарушения гликемии натощак

Как уже подчеркивалось ранее, сопутствующие ИР ранние нарушения углеводного обмена, а именно НГН и НТГ, было предложено обозначить термином «предиабет», чтобы подчеркнуть высокий риск развития СД 2 типа в будущем у такой категории пациентов.

Риск перехода НТГ и НГН в СД 2 типа можно предотвратить с помощью модификации образа жизни и медикаментозной терапии, именно поэтому крайне необходима своевременная диагностика ранних нарушений углеводного обмена [25–27].

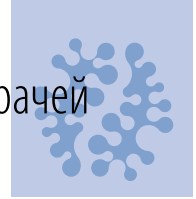
Предиабет – метаболическое состояние, достаточно разнородное как по патогенезу, так и по прогнозу.

Предиабетические нарушения обусловлены количественным и/или качественным дефицитом инсулина на фоне нарушения действия инсулина в основных органах-мишенях [27]. Нарушение чувствительности тканей к инсулину – ключевой дефект при нарушении метаболизма глюкозы [28]. Переход от нормальной толерантности к глюкозе к нарушенной сопровождается повышением из-за нарастания ИР как базального, так и стимулированного глюкозой уровня инсулина, которого со временем становится недостаточно для поддержания нормальной утилизации глюкозы тканями [26, 29]. Нарушение адаптации островкового аппарата поджелудочной железы к повышенной потребности в инсулине проявляется НГН и НТГ [25]. Метаболические изменения на стадии НГН и НТГ представлены в табл. 1 [30].

В целом для лиц с НГН характерна резистентность к инсулину. При НТГ может наблюдаться более выраженный дефект β-клеток (рис. 3). Оба этих состояния различаются не только степенью, но и уровнем ИР. Так, лицам с изолированной НГН свойственна ИР печени, лицам с изолированной НТГ – нормальная или незначительно сниженная чувствительность к инсулину со стороны печени на фоне более выраженной ИР мышечной ткани [31–33]. Утрата β-клетками способности к адекватной секреции инсулина в ответ на ИР (дефицит ранней фазы секреции инсулина) при наличии определенных генетических факторов и других метаболических нарушений, в частности избытка СЖК и воспаления, приводит к развитию СД 2 типа [25, 33]. По мнению M. Hanefeld, одного из ведущих исследователей ИР и метаболического синдрома, НТГ и НГН примерно равнозначны в отношении риска развития СД 2 типа [32].

Таблица 1. Патофизиология предиабетических нарушений углеводного обмена

Патофизиология	НГН	НТГ	НГН/НТГ
<i>Мышцы</i>			
Чувствительность к инсулину	Не изменена	Снижена	Снижена
<i>Печень</i>			
Чувствительность к инсулину	Снижена	Не изменена	Снижена
Продукция глюкозы печенью	Повышена	Не изменена	Повышена
<i>Поджелудочная железа</i>			
Первая фаза секреции инсулина	Снижена	Снижена или не изменена	Снижена
Секреция глюкагона	Повышена	Повышена	Повышена
<i>Жировая ткань</i>			
Чувствительность к инсулину	Снижена	Снижена	Недостаточно данных
Секреция незэстерифицированных жирных кислот	Не изменена	Повышена	Недостаточно данных



В то же время накапливается все больше данных о том, что НТГ в отличие от НГН обладает большей прогностической значимостью в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [34].

В последние годы активно обсуждается роль энтероинсулярной оси в поддержании гомеостаза глюкозы [34, 35]. Снижение эффектов инкретинов инициируется еще на стадии предиабета. Так, в исследованиях, проведенных у пациентов с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена (НТГ и СД 2 типа), отмечено уменьшение концентрации глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) по сравнению с лицами контрольной группы. Однако при предиабете ее снижение было менее выраженным, чем при СД 2 типа [36, 37]. Описанное изменение может быть обусловлено нарушением секреции ГПП-1, ускоренным метаболизмом или нечувствительностью рецепторов-мишеней к инкретинам. Данный вопрос требует дальнейшего изучения и анализа. Полагают, что изменение бактериальных кишечных пропорций может приводить к развитию резистентности к ГПП-1 [38, 39].

### Рекомендации по скринингу

У лиц с высоким риском развития нарушений углеводного обмена может быть выполнен любой из следующих скрининговых тестов:

- ✓ определение глюкозы плазмы натощак;
- ✓ проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ);
- ✓ определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c).

Частота обследования для скрининга нарушений углеводного обмена представлена в табл. 2 [40].

Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии представлены в табл. 3 [40].

Для диагностики нарушений углеводного обмена и СД 2 типа одобрено определение уровня HbA1c – интегрального показателя, который отражает средний уровень гли-

Таблица 2. Частота обследования для скрининга нарушений углеводного обмена

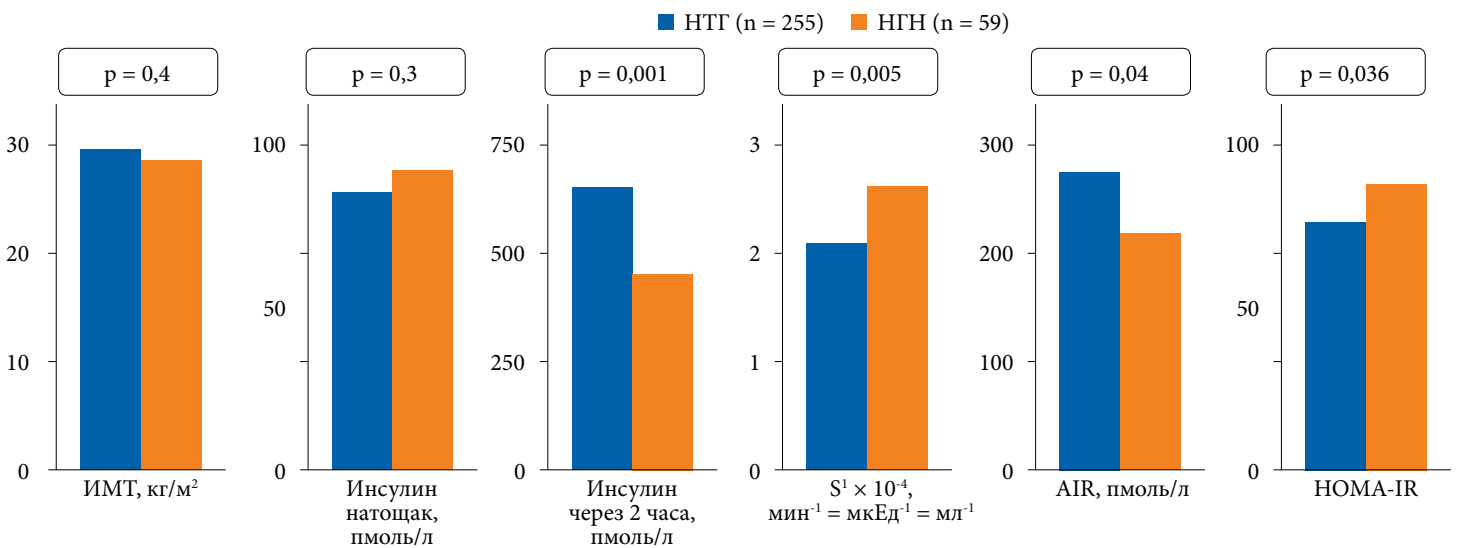
Популяция для начала скрининга	Показания для проведения скрининга	Частота обследования
Любой взрослый	ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> + один из факторов риска	При нормальном результате – один раз в три года При предиабете – один раз в год
Любой взрослый	Высокий риск развития СД – FINDRISC ≥ 12 баллов	
Лица старше 45 лет	Нормальная масса тела в отсутствие факторов риска	

Примечание: FINDRISC (The FINnish Diabetes Risk Score) – шкала оценки риска развития диабета.

Таблица 3. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	цельная капиллярная кровь	венозная плазма
<i>Норма</i>		
Натощак	< 5,6	< 6,1
Через 2 часа после ПГТТ	< 7,8	< 7,8
<i>Сахарный диабет</i>		
Натощак	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 часа после ПГТТ	≥ 11,1	≥ 11,1
Случайное определение	≥ 11,1	≥ 11,1
<i>Нарушенная толерантность к глюкозе</i>		
Натощак, если определяется	< 6,1	< 7,0
Через 2 часа после ПГТТ	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
<i>Нарушение гликемии натощак</i>		
Натощак	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
Через 2 часа после ПГТТ, если определяется	< 7,8	< 7,8

Примечание: «натощак» означает уровень глюкозы в крови утром после предварительного голодания не менее 8 часов и не более 14 часов, «случайное определение» означает уровень глюкозы в крови в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.



Примечание: S<sup>1</sup> × 10<sup>-4</sup> – индекс чувствительности к инсулину; AIR – немедленный инсулиновый ответ; HOMA-IR – гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину.

Рис. 3. Фенотипические различия НТГ и НГН



кемии за предшествующие два-три месяца. Согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения, уровень HbA1c от 6,0 до 6,4% не позволяет поставить какой-либо диагноз, но не исключает возможности диагностики диабета по уровню глюкозы в крови. Согласно действующим российским клиническим рекомендациям, диагноз «предиабет» устанавливается на основании обнаружения НГН и/или НТГ [40]. Следует отметить, что при уровне HbA1c 6,0–6,4% целесообразно последующее проведение ПГТТ либо определение глюкозы плазмы натощак. Тем не менее данные показатели позволяют стратифицировать пациентов в группу наибольшего риска развития СД 2 типа. Для состояний, при которых имеет место изменение или нарушение скорости обновления эритроцитов, диагностика нарушений углеводного обмена должна проводиться с использованием критериев определения гликемии [40]. В данном случае речь идет о втором и третьем триместрах беременности, послеродовом периоде, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ВИЧ, гемодиализе, недавней кровопотере, переливании крови, терапии эритропоэтином, гемолитической или железодефицитной анемии. Накапливается все больше доказательств высокой прогностической ценности HbA1c в определении не только риска прогрессирования предиабета в СД 2 типа, но и риска сердечно-сосудистых исходов [7, 8]. В этом отношении вызывает интерес метаанализ 16 исследований с участием 44 203 пациентов и средним периодом наблюдения 5,5 (2,8–12,0) года. При рассмотрении долгосрочного риска развития СД 2 типа установлена прямая связь с уровнем HbA1c. Так, пятилетний риск развития СД 2 типа оказался максимальным (25–50%) в диапазоне значений HbA1c от 6,0 до 6,5% [41].

## Основные принципы профилактики развития сахарного диабета 2 типа

Особого внимания заслуживает активное выявление групп риска развития СД 2 типа и осуществление немедикаментозных и медикаментозных вмешательств. Основой лечения НТГ и/или НГН и профилактики СД 2 типа является модификация образа жизни посредством диетотерапии и дозированной физической нагрузки [41–43].

При выборе цели по снижению массы тела в долгосрочной перспективе необходимо учитывать ассоциированные с предиабетом состояния (метаболический синдром, дислипидемию, артериальную гипертензию, неалкогольную жировую болезнь печени, синдром поликистозных яичников, ночное апноэ). Ожидаемое снижение массы тела составляет 5–15% и более в зависимости от сопутствующей патологии. Таковое достигается за счет соблюдения умеренного гипокалорийного питания с преимущественным ограничением потребления легкоусвояемых (простых) углеводов и насыщенных жиров, а также за счет регулярной физической активности умеренной интенсивности [43].

Согласно российским алгоритмам специализированной помощи пациентам с СД, им показана регулярная физическая активность длительностью не менее 30 минут в день в большинстве дней недели, или не менее 150 минут в неделю. Физическая нагрузка подбирается индивидуально с учетом возраста больного, исходной физической формы, наличия сопутствующих патологий и переносимости [40].

Существующие рекомендации по профилактике развития СД 2 типа основываются на данных клинических исследований. Неоспоримую ценность представляют результаты исследования DPP и исследования DPPOS, являющегося продолжением исследования DPP [44, 45]. В частности, получены убедительные данные о том, что интенсивное изменение образа жизни эффективно в отношении снижения прогрессирования НТГ в СД 2 типа независимо от уменьшения массы тела. Напомним, что поведенческие вмешательства в рамках этого исследования подразумевали проведение индивидуальных учебных занятий (в последующем – ежемесячные индивидуальные или групповые занятия), соблюдение низкокалорийной диеты с ограничением жиров и выполнение физических упражнений в течение хотя бы 150 минут в неделю.

В конце трехлетнего периода наблюдения за участниками исследования DPP у рандомизированных в группу интенсивного изменения образа жизни вероятность развития СД 2 типа оказалась на 58% меньше, чем в группе плацебо (рис. 4). Об устойчивости полученных результатов

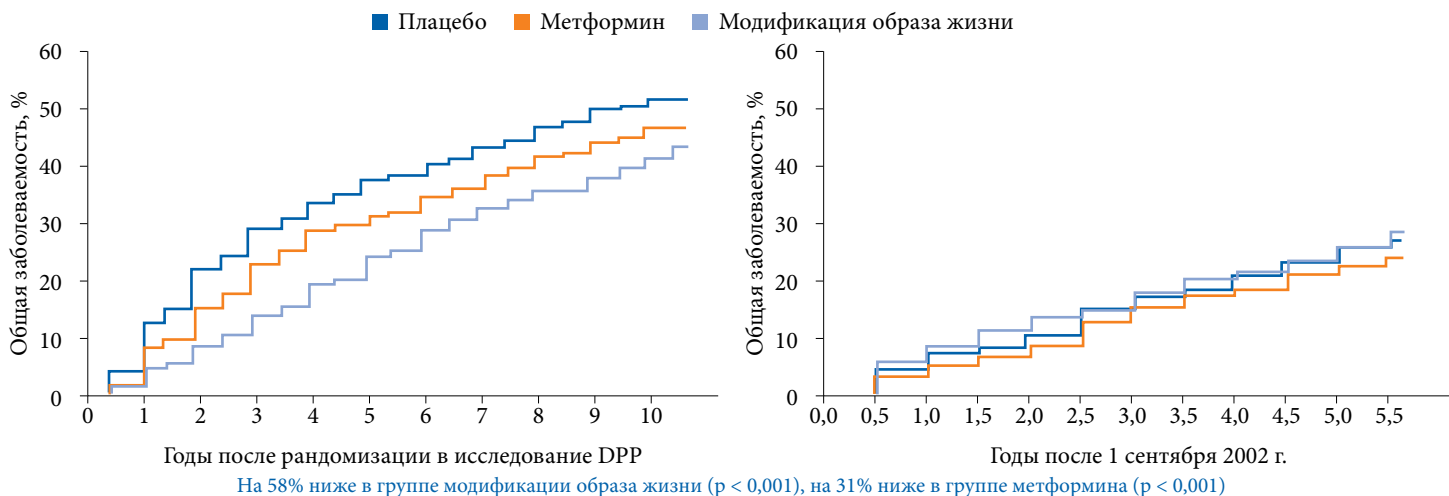
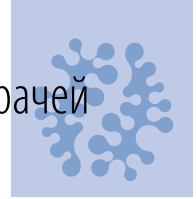


Рис. 4. Заболеваемость СД 2 типа на фоне разных вмешательств в исследованиях DPP и DPPOS





свидетельствовало то, что спустя 15 лет степень достигнутого улучшения составляла 30%. В исследовании DPP применение метформина по сравнению с использованием плацебо способствовало снижению риска развития СД 2 типа на 31%. Однако эффективность немедикаментозных вмешательств превосходила влияние метформина в отношении профилактики СД 2 типа.

Несмотря на доказанную пользу модификации образа жизни, его значимой проблемой является недостаточная приверженность пациентов как к соблюдению диеты, так и к выполнению физических упражнений на длительной регулярной основе. Именно поэтому ведение пациентов с предиабетом предполагает присоединение к коррекции питания и физической активности фармакотерапии. Наряду с метформином в арсенал клиницистов входят ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, тиазолидиндионы, орлистат, которые доказали свою эффективность в снижении риска развития СД 2 типа в долгосрочных клинических исследованиях (табл. 4) [46, 47].

В большинстве опубликованных клинических рекомендаций метформин (препарат Сиофор) занимает лидирующую позицию среди медикаментозных средств при предиабете. Его назначают с целью профилактики развития СД 2 типа при неэффективности мероприятий по изменению образа жизни [40, 42, 46].

Общепринятый механизм действия метформина включает снижение продукции глюкозы печенью, увеличение чувствительности периферических тканей к инсулину, утилизации глюкозы периферическими тканями, уменьшение окисления жирных кислот и всасывание углеводов в кишечнике. Целенаправленное воздействие на ИР позволяет улучшить тканевую чувствительность к инсулину [47].

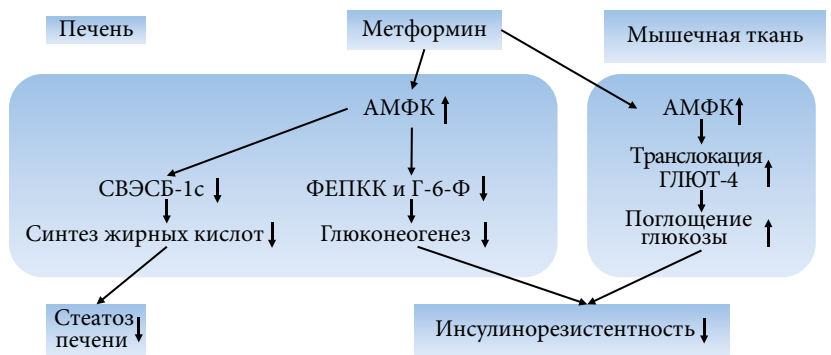
Важно, что механизм действия метформина не связан со стимуляцией выработки инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Это результат влияния препарата на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой тканей при преобладающем эффекте на гепатическую продукцию глюкозы. Молекулярной мишенью метформина является аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМФК) – ключевой фермент клеточного метаболизма и энергетического баланса [48]. Считается, что ингибирование продукции глюкозы в печени может быть опосредовано подавлением дыхательного комплекса I митохондрий, повышением уровня 5'-аденозинмонофосфата (АМФ) и активацией АМФК, что способствует восстановлению энергетического гомеостаза, угнетению глюконеогенеза в печени, повышению чувствительности к инсулину с одновременным улучшением утилизации глюкозы на периферии (рис. 5) [31, 49, 50].

Супрессия митохондриального дыхательного комплекса I метформином подавляет глюконеогенез и за счет угнетения передачи сигналов глюкагона вследствие инактивации аденилатциклазы (рис. 6) [32, 50]. Применение метформина сопровождается уменьшением экспрессии гена, индуцирующего образование глюкозы из неуглеводных соединений, путем фосфорилирования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ, cAMP) – коактиватора транскрип-

Таблица 4. Исследования эффективности разных вмешательств в отношении профилактики развития СД 2 типа

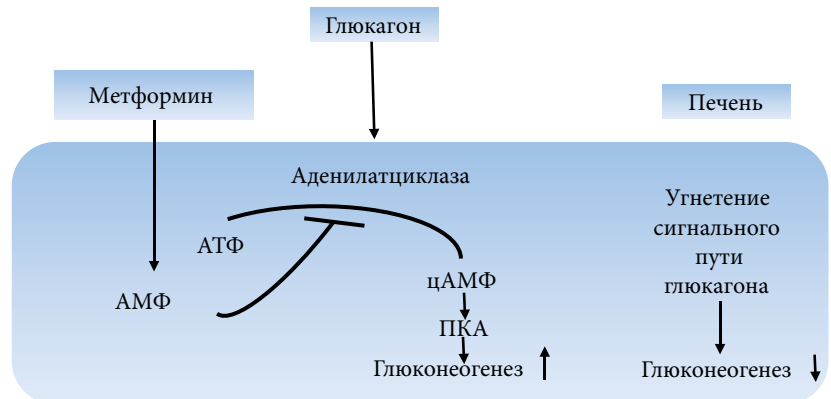
Исследование	Вмешательство	↓ ОР, %
Da Qing Chinese study (1997 г.)	Модификация образа жизни	38
Finnish Diabetes Study (2001 г.)	Модификация образа жизни	58
DPP (2002 г.)	Модификация образа жизни	58
	Метформин	31
STOP-NIDDM (2002 г.)	Акарбоза	21
Dream (2006 г.)	Росиглитазон	39
XENDOS (2004 г.)	Орлистат	37
Canoe (2010 г.)	Росиглитазон + метформин	66
ACT NOW (2011 г.)	Пиоглитазон	72
ORIGIN (2012 г.)	Инсулин гларгин	28

Примечание: ОР – относительный риск.



Примечание: ФЕПКК – фосфоенолпируваткарбоксикиназа; СВЭСБ-1с – белок 1с, связывающий регуляторный элемент стерола; ГЛЮТ-4 – глюкозный транспортер 4.

Рис. 5. Молекулярные механизмы действия метформина



Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат; PKA – протеинкиназа А.

Рис. 6. Влияние метформина на сигнальный путь глюкагона

ционного фактора CREB-протеина (cAMP response element-binding protein), а также подавления поступления субстратов глюконеогенеза в печень и активности ключевых ферментов глюконеогенеза (пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы (Г-6-Ф)) [47, 51–54].

Эффекты метформина способствуют улучшению метаболизма глюкозы и чувствительности к инсулину клеток печени, а в конечном итоге – улучшению гликемического контроля.



Важное следствие активации АМФК – снижение синтеза триглицеридов из жирных кислот, подавление митохондриального  $\beta$ -окисления, снижение экспрессии ФНО- $\alpha$  и транскрипционных факторов, ответственных за синтез холестерина из ацетил-коэнзима А, что означает уменьшение последствий липотоксичности [47, 55].

Под влиянием метформина в инсулинзависимых тканях происходит стимуляция экспрессии и активности транспортеров, увеличиваются транспортная емкость мембранных переносчиков глюкозы, их количество и транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану, активирование пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности тирозинкиназы и фосфотирозин фосфатазы, утилизация глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью [50, 55].

Механизмы действия метформина продолжают изучаться. Эффекты препарата частично реализуются через желудочно-кишечный тракт – прямое воздействие на поглощение и метаболизм глюкозы, прямое или косвенное влияние на секрецию ГПП-1 и микробиом [56, 57].

Метформин замедляет скорость всасывания и повышает утилизацию глюкозы, что улучшает контроль постпрандиальной гликемии [56]. Увеличение концентрации ГПП-1, по-видимому, обусловлено активацией Wnt-сигнальных путей в L-клетках желудочно-кишечного тракта и экспрессии генов, кодирующих рецепторы ГПП-1, повышением экспрессии генов белков-предшественников – преглюкагона и проглюкагона, а также уменьшением метаболизма ГПП-1 под воздействием ингибиторов дипептидилпептидазы 4 [47]. Получены также данные, позволяющие предположить, что метформин может стимулировать секрецию ГПП-1 посредством изменения метаболизма желчных кислот. Препарат способен оказывать потенциальное воздействие на пул желчных кислот через фарнезоидный рецептор – ключевой регулятор метаболизма глюкозы и липидов [56, 57].

Метформин препятствует развитию резистентности к инсулину и, следовательно, уменьшает выраженность ее атерогенного влияния, что в совокупности с потенци-

альными кардиопротективными эффектами делает его привлекательной опцией у пациентов с предиабетом для уменьшения риска возникновения сердечно-сосудистых событий [58].

Несмотря на указание в клинических рекомендациях по лечению предиабета на необходимость применять эффективные профилактические вмешательства для предотвращения развития СД 2 типа, включая использование метформина, частота его назначений остается низкой [59, 60].

Для профилактики СД 2 типа у лиц с предиабетом рекомендованная доза метформина составляет 1000–1700 мг/сут, при этом ее следует разделить на два приема и принимать после или во время приема пищи [42, 46, 61]. В качестве стартовой дозы метформина обычного высвобождения рекомендована доза 850 мг/сут во время ужина в течение первой недели. Со второй недели ее увеличивают до 850 мг два раза в сутки (во время завтрака и ужина). С целью снижения риска развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта терапию можно начинать с дозы 500 мг/сут в течение первой недели (во время последнего приема пищи) с последующим ее увеличением до 850 мг два раза в сутки к концу первого месяца терапии. При непереносимости метформина обычного высвобождения или низкой приверженности пациента лечению по причине кратности приема (два раза в день) целесообразно назначение метформина пролонгированного действия в дозе 750 мг (по две таблетки во время ужина).

В заключение следует отметить, что предиабет – широко распространенное нарушение углеводного обмена, медико-социальная важность которого определена негативным влиянием на показатели заболеваемости СД 2 типа и сердечно-сосудистой патологией. Своевременная диагностика, модификация образа жизни и эффективная фармакотерапия являются эффективными мерами профилактики развития СД 2 типа у лиц с НТГ и НГН. 🌐

### Литература

1. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives. *Clin. Diabetes Endocrinol.* 2019; 5: 5.
2. Gerstein H.C., Santaguida P., Raina P., et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 78 (3): 305–312.
3. Tabak A.G., Herder C., Rathmann W., et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012; 379 (9833): 2279–2290.
4. Souza C.F., Gross J.L., Gerchman F., Leitão C.B. Prediabetes: diagnosis, evaluation of chronic complications, and treatment. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2012; 56 (5): 275–284.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Benedetti M.M., et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2016; 115: 90–95.
6. Huang Y., Cai X., Mai W., et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 355: i5953.
7. Selvin E., Steffes M.W., Zhu H., et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (9): 800–811.
8. Kandula N.R., Diez-Roux A.V., Chan C., et al. Association of acculturation levels and prevalence of diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care.* 2008; 31 (8): 1621–1628.
9. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care.* 2020; 43 (Suppl. 1): S14–S31.



10. Mainous A.G., Tanner R.J., Jo A., Anton S.D. Prevalence of prediabetes and abdominal obesity among healthy-weight adults: 18-year trend. *Ann. Fam. Med.* 2016; 14 (4): 304–310.
11. Twig G., Afek A., Derazne E., et al. Diabetes risk among overweight and obese metabolically healthy young adults. *Diabetes Care.* 2014; 37 (11): 2989–2995.
12. Bjerregaard L.G., Jensen B.W., Ångquist L., et al. Change in overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (14): 1302–1312.
13. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2019; 16 (4): 3–17.
14. Ibrahim M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes. Rev.* 2010; 11 (1): 11–18.
15. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. *Анатомия человека. Элиста: АПП «Джангар», 1998.*
16. Lafontan M. Differences Between Subcutaneous and Visceral Adipose // *Physiology and Physiopathology of Adipose Tissue* / eds. J.P. Bastard, B. Feve. France, 2013.
17. Gastaldelli A., Gaggini M., DeFronzo R.A. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio metabolism study. *Diabetes.* 2017; 66 (4): 815–822.
18. Spoto B., Di Betta E., Mattace-Raso F., et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene expression in subcutaneous and visceral fat in severe obesity. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014; 24 (10): 1137–1143.
19. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет.* 2014; 17 (2): 29–40.
20. Lee D.-C., Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1842 (3): 446–462.
21. Lumeng C.N., Saltiel A.R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (6): 2111–2117.
22. Cai Z., Huang Y., He B. New insights into adipose tissue macrophages in obesity and insulin resistance. *Cells.* 2022; 11 (9): 1424.
23. Hill A.A., Reid Bolus W., Hasty A.H. A decade of progress in adipose tissue macrophage biology. *Immunol. Rev.* 2014; 262 (1): 134–152.
24. McLaughlin T., Liu L.-F., Lamendola C., et al. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (12): 2637–2643.
25. Ahren B., Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7 (1): 2–8.
26. Sherwin R.S., Anderson R.M., Buse J.B., et al. Prevention or delay of type 2 diabetes. American Diabetes Association; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Diabetes Care.* 2004; 27 (1): S47–54.
27. 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.
28. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim. Care.* 1999; 26 (4): 771–789.
29. Abdul-Ghani M.A., Tripathy D., DeFronzo R.A. Contributions of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care.* 2006; 29 (5): 1130–1139.
30. Færch K., Borch-Johnsen K., Holst J.J., Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia.* 2009; 52 (9): 1714–1723.
31. Ogata C., Ohmoto-Sekine Y., Tanabe M., et al. Prognostic factors for regression from impaired glucose tolerance to normal glucose regulation in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Int. Med.* 2014; 53 (13): 1401–1406.
32. Hanefeld M., Koehler C., Fuecker K., et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: he risk facto in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care.* 2003; 26 (3): 868–874.
33. Festa A., D'Agostino R.Jr., Hanley A.J., et al. Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes.* 2004; 53 (6): 1549–1555.
34. Cantini G., Mannucci E., Luconi M. Perspectives in GLP-1 research: new targets, new receptors. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016; 27 (6): 427–438.
35. Michaliszyn S.F., Mari A., Lee S., et al.  $\beta$ -cell function, incretin effect, and incretin hormones in obese youth along the span of glucose tolerance from normal to prediabetes to type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014; 63 (11): 3846–3855.
36. Færch K., Torekov S.S., Vistisen D., et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: the ADDITION-PRO study. *Diabetes.* 2015; 64 (7): 2513–2525.
37. Zhang F., Tang X., Cao H., et al. Impaired secretion of total glucagon-like peptide-1 in people with impaired fasting glucose combined impaired glucose tolerance. *Int. J. Med. Sci.* 2012; 9 (7): 574–581.
38. Holst J.J. The incretin system in healthy humans: the role of GIP and GLP-1. *Metabolism.* 2019; 96: 46–55.
39. Grasset E., Puel A., Charpentier J., et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces GLP-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism. *Cell. Metab.* 2017; 25 (5): 1075–1090.
40. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 10-й выпуск. М., 2021.



41. Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F., et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1665–1673.
42. Castro A.V.B., Kolka C.M., Kim S.P., Bergman R.N. Obesity, insulin resistance and comorbidities – mechanisms of association. *Arg. Bras. Endocrinol. Metab.* 2014; 58 (6): 600–609.
43. Schutz D.D., Busetto L., Dicker D. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes. Facts*. 2019; 12 (1): 40–66.
44. 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.
45. DPPOS. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 // [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0).
46. 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; 24 (4): 83–91.
47. LaMoia T.E., Shulman G.I. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocr. Rev.* 2021; 42 (1): 77–96.
48. Towler M.C., Hardie D.G. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ. Res.* 2007; 100 (3): 328–341.
49. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J., et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51 (7): 2074–2081.
50. Kaneto H., Kimura T., Obata A., et al. Multifaceted mechanisms of action of netformin which have been unraveled one after another in the long history. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (5): 2596.
51. Mathew T., Vidyasagar S., Varma M.D. Glucose intolerance and insulin resistance in non alcoholic fatty liver disease: a Hospital Based Cross Sectional Study from Southern Karnataka, India. *J. Diabetol.* 2017; 8 (3): 68–73.
52. Meex R.C.R., Watt M.J. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017; 13 (9): 509–520.
53. Lee S., Norheim F., Gulseth H.L., et al. Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise. *Physiol. Rep.* 2017; 5: e13183.
54. He L., Sabet A., Djedjos S., et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell*. 2009; 137 (4): 635–646.
55. Rena G., Hardie G.G., Pearson E.A. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017; 60 (9): 1577–1585.
56. McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016; 59 (3): 426–435.
57. Borg M.J., Rayner C.K., Jones K.L., et al. Gastrointestinal mechanisms underlying the cardiovascular effect of metformin. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020; 13 (11): 410.
58. Nesti L., Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: a review of experimental and clinical data. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017; 27 (8): 657–669.
59. Hughes A., Khan T., Kirley K., et al. Metformin prescription rates for patients with prediabetes. *J. Am. Board Fam. Med.* 2022; 35 (4): 821–826.
60. Liu C., Foti K., Grams M.E., et al. Trends in self-reported prediabetes and metformin use in the USA: NHANES 2005–2014. *J. Gen. Int. Med.* 2020; 35 (1): 95–101.
61. Аметов А.С., Кривошеева А.А. Профилактика развития сахарного диабета типа 2. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017; 4: 14–25.

## Prediabetes Is an Urgent Medical and Social Problem of Our Time

E.V. Biryukova, MD, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, M.V. Shinkin<sup>2</sup>, A.A. Starshinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

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

Contact person: Yelena V. Biryukova, [lena@obsudim.ru](mailto:lena@obsudim.ru)

*Prediabetes is an acute medical and social problem. Prediabetes includes any of early glycemic disorders, such as impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance. The high prevalence of prediabetes creates prerequisites for the further increase in the incidence of type 2 diabetes mellitus (DM) and cardiovascular pathology in Russia. The article discusses the risk factors of carbohydrate metabolism disorders development. Actualized the problem of obesity, the contribution of adipogenesis disorders to the formation of insulin resistance. Considered the issues of pathogenesis, screening and therapy of prediabetes.*

*The main goal of prediabetes treatment is to prevent the development of type 2 diabetes and cardiovascular complications. For this purpose, non-drug and drug therapies are used in patients with early disorders of carbohydrate metabolism. Medical methods should include metformin. The mechanism of action of metformin includes a decrease in glucose production by the liver, an increase in the sensitivity of peripheral tissues to insulin, glucose utilization by peripheral tissues, a decrease in fatty acid oxidation and absorption of carbohydrates in the intestine.*

**Key words:** prediabetes, impaired glucose tolerance, impaired fasting glycemia, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, insulin resistance, lifestyle modification, metformin

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

## Медицинский портал для врачей

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

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

**5105**  
**статей**

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

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



# Современные возможности управления сахарным диабетом

Н.А. Черникова, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталья Альбертовна Черникова, nachendoc@yandex.ru

Для цитирования: Черникова Н.А. Современные возможности управления сахарным диабетом. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (12): 52–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-12-52-56

Сегодня в мире насчитывается 537 млн пациентов с установленным диагнозом «сахарный диабет» (СД). Клинические последствия заболевания, ведущие к ранней инвалидизации и высокой смертности пациентов, хорошо известны – это поздние сосудистые осложнения. Качественный и безопасный контроль гликемии позволяет пациентам с СД снизить риск развития микро- и макрососудистых осложнений. Для этих целей им нужно овладеть необходимыми знаниями, быть под наблюдением врача-эндокринолога и использовать современные технологии, такие как системы непрерывного мониторинга глюкозы и глюкометры. Необходимо грамотно подойти к выбору систем мониторинга и глюкометров, учитывая точность получаемых показателей глюкозы, а также их ценовой диапазон и технологические преимущества.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, осложнения, гликемия, глюкометр, системы непрерывного мониторинга глюкозы, точность, время в целевом диапазоне

Согласно данным Международной диабетической федерации, в 2021 г. в мире насчитывалось 537 млн больных сахарным диабетом (СД), а к 2045 г. их количество составит 784 млн (рис. 1) [1]. Рост заболеваемости обусловлен различными факторами, наиболее значимыми из которых считаются повышение встречаемости предиабета (541 млн взрослых), общее старение населения развитых стран, тенденция к малоподвижному образу жизни, увеличение распростра-

ненности ожирения как в развитых, так и в развивающихся странах.

Несмотря на современные возможности как в диагностике, так и в фармакотерапии СД, пока не удается предотвратить и замедлить развитие поздних его осложнений, ассоциирующихся с ранней инвалидизацией и смертью пациентов. Как следствие, в последние годы были пересмотрены алгоритмы и клинические рекомендации по ведению таких больных [2, 3]. Они сфокусированы на снижении



В мире **537 млн** взрослых (20–79 лет) с диабетом, то есть **1 из 10**



Согласно оценкам, у **44%** взрослых, или **240 млн**, диабет не диагностирован, 90% из них живут в странах с низким и средним уровнем дохода



Согласно прогнозам, общее количество лиц с диабетом к 2030 г. возрастет до **643 млн**, то есть **1 из 9**, к 2045 г. – до **784 млн**, то есть **1 из 8**



Согласно оценкам, в 2021 г. глобальные расходы здравоохранения на диабет составили **966 млрд** долларов США, что на **316%** больше, чем за последние 15 лет



В мире **541 млн** взрослых с нарушенной толерантностью к глюкозе, то есть **1 из 10**, которые попадают в группу высокого риска развития СД 2 типа



**4 из 5** пациентов с диабетом, или **81%**, живут в странах с низким и средним уровнем дохода



В 2021 г. диабет стал причиной **6,7 млн** смертей, или 1 смерть каждые 5 секунд



**68%** взрослых с диабетом живут в **10** странах с наибольшим числом страдающих диабетом

Рис. 1. Распространенность сахарного диабета, предиабета, скрытых нарушений углеводного обмена

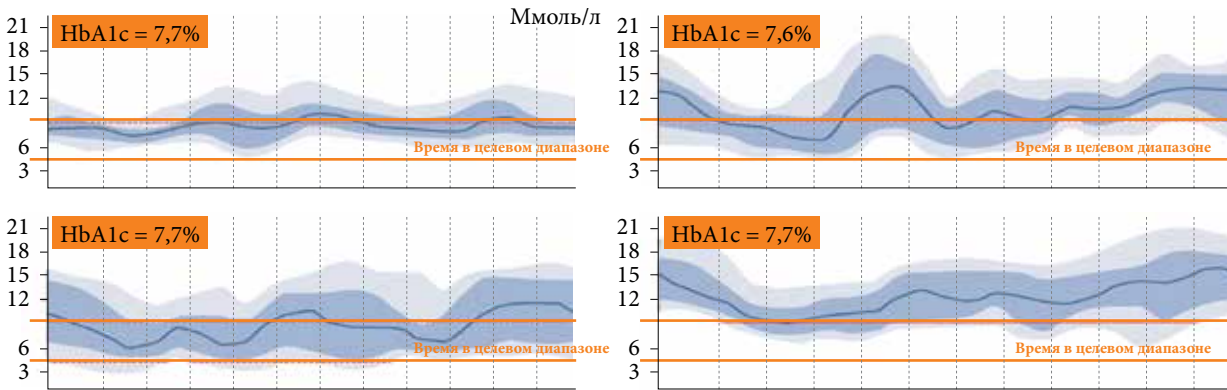
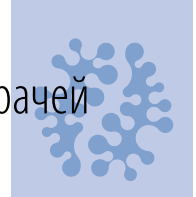


Рис. 2. Амбулаторные профили глюкозы в крови у четырех пациентов с уровнем HbA1c ~7,7%

кардиоренального риска, управлении массой тела и безопасном контроле гликемии. Качественный и безопасный контроль гликемии необходим с момента установления диагноза и на протяжении всей жизни пациентов с СД.

Установлено, что уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), по которому принято судить о степени компенсации СД, отражает средние значения глюкозы за предыдущие два-три месяца и, следовательно, дает представление об исторических, а не о моментальных ее показателях. Именно поэтому у пациентов с удовлетворительным уровнем HbA1c могут отмечаться выраженные колебания гликемии относительно средних значений. Так, согласно результатам исследования E. Vonogo, даже при уровне HbA1c менее 7% примерно у 80% пациентов с СД 2 типа постпрандиальная гликемия (уровень глюкозы через два часа после одного из приемов пищи) составляла 8,9 ммоль/л.

Поскольку HbA1c остается важным критерием оценки индивидуальных целевых параметров гликемии, а также темпов интенсификации фармакотерапии, необходимо учитывать, что он [4]:

- ✓ не отражает краткосрочных колебаний гликемии в виде гипо- и гипергликемии;
- ✓ не позволяет определить величину и частоту вариабельности уровня глюкозы в течение одного дня и ежедневно;
- ✓ на точность измерения влияет наличие таких состояний, как анемия, гемоглобинопатия, дефицит железа и беременность.

На рисунке 2 показаны разные профили гликемии у четырех пациентов с уровнем HbA1c ~7,7% [5]. Соответственно, пути коррекции фармакотерапии у них будут различаться.

Таким образом, на современном этапе в управлении СД наряду с уровнем HbA1c, глюкозы натощак, постпрандиальной глюкозы особое внимание должно уделяться новым целям:

- времени в целевом диапазоне;
- времени выше целевого диапазона;
- времени ниже целевого диапазона.

Согласно консенсусу 2019 г. о целевых диапазонах глюкозы в крови, в зависимости от особенностей течения СД, коморбидности и возраста пациентов ре-

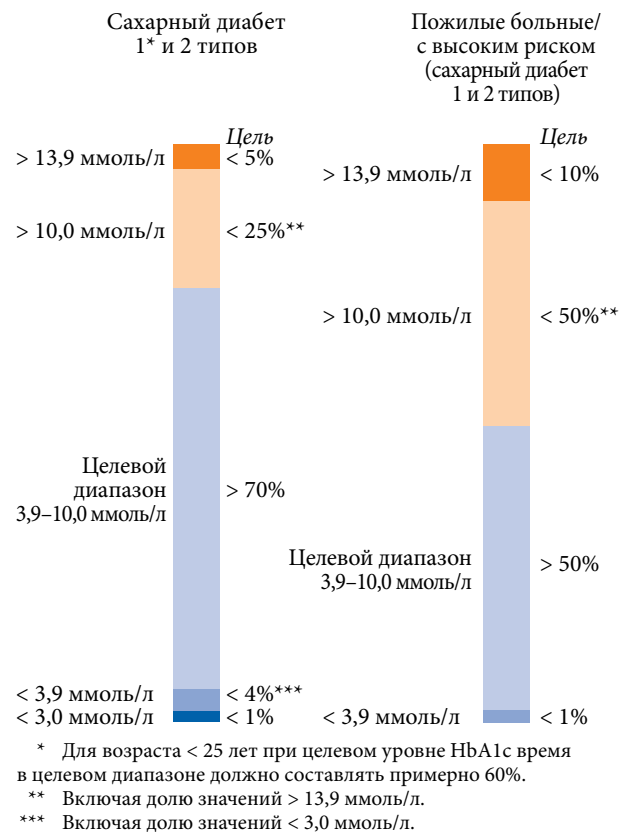


Рис. 3. Цели времени нахождения в целевом диапазоне для различных групп пациентов с сахарным диабетом

комендованы различные варианты новых целей гликемического контроля (рис. 3) [4]. С помощью этих конкретных целей можно осуществлять персонализированный подход к больным СД 1 и 2 типов.

Согласно российским и международным рекомендациям, показатель «время в целевом диапазоне» коррелирует с риском развития микрососудистых осложнений и важен для оценки гликемического контроля [2, 6]. Показатели «время ниже целевого диапазона» (3,9 и 3,0 ммоль/л) и «время выше целевого диапазона» (10,0 ммоль/л) могут применяться для коррекции режимов терапии [4].

Установлено, что уровень гликированного гемоглобина, по которому принято судить о степени компенсации сахарного диабета, отражает средние значения глюкозы за предыдущие два-три месяца и, следовательно, дает представление об исторических, а не о моментальных ее показателях. Именно поэтому у пациентов с удовлетворительным уровнем гликированного гемоглобина могут отмечаться выраженные колебания гликемии относительно средних значений

На сегодняшний день у больных СД есть все возможности для достижения оптимального и безопасного уровня глюкозы в крови. Для этого им надо овладеть необходимыми знаниями, быть под наблюдением врача-эндокринолога и использовать современные технологии, такие как системы непрерывного мониторинга глюкозы и глюкометры. Важно также грамотно подойти к выбору систем мониторинга и глюкометров, учитывая точность получаемых показателей глюкозы, а также их ценовой диапазон и технологические преимущества [7–9]. Первоочередным требованием к системам мониторинга и глюкометрам является точность измерения, что обеспечивает надежность результатов и, как следствие, эффект лечения диабета. DIN EN ISO 15197:200314 – признанный междуна-

родный стандарт, в котором приводятся требования к техническим характеристикам глюкометров в отношении точности. Точность глюкометра – это близость его результата к истинной концентрации глюкозы в крови. Под истинной концентрацией глюкозы понимается концентрация, измеренная эталонным лабораторным методом. Согласно стандарту точности для глюкометров ISO 2003 г., если истинная концентрация глюкозы в крови (измеренная эталонным методом) составляет менее 4,16 ммоль/л, то концентрация глюкозы в крови, измеренная глюкометром, не должна отклоняться от истинной более чем на 0,83 ммоль/л. Если истинная гликемия по эталону более или равна 4,16 ммоль/л, то гликемия, измеренная с помощью глюкометра, не должна отклоняться более чем на 20%. В стандарте ISO 2012 г. указаны более жесткие критерии минимальной точности для глюкометров [7–9]. В текущем проекте стандарта ISO 15197 указывается на то, что  $\geq 95\%$  результатов измерений глюкометра должны находиться в пределах  $\pm 0,83$  ммоль/л результатов, соответствующих процедуре измерения производителя, при концентрациях глюкозы  $< 5,55$  ммоль/л и в пределах  $\pm 15\%$  при концентрациях глюкозы  $\geq 5,55$  ммоль/л. Чтобы получить знак соответствия стандартам качества и безопасности Европейского союза (CE), производители приборов для измерения уровня глюкозы в крови в Европе должны предоставить доказательства соответствия своей продукции стандарту ISO. Тем не менее результаты качественного исследования, опубликованные в 2010 г., показали, что более 40% исследованных систем не соответствуют критериям минимальной точности.

Одним из факторов, определяющих точность глюкометра, является качество тест-полосок. Технология изготовления полосок, при которой не требуется отдельного кодирования каждой новой партии, доказала свои преимущества.

При расчете дозы инсулина, основанной на неточных результатах гликемии, полученных с помощью неправильно кодированного глюкометра, вероятно ошибка в расчете дозы до 5 ЕД. При использовании неправильно кодированного прибора риск ошибки в расчете дозы на 1, 2 и 3 ЕД составляет 50, 50 и 22% соответственно. При использовании технологии No Coding риск ошибки в расчете дозы инсулина на 1 и 2 ЕД составляет 35 и 1% (рис. 4). При применении данной технологии риск ошибки в расчете дозы инсулина более чем на 2 ЕД отсутствует [10].

На сегодняшний день пациентам с СД доступны современные как международные, так и российские глюкометры.

Российская серия глюкометров Diacont представлена тремя глюкометрами – Diacont, Diacont Voice и Diacont Compact (рис. 5). Тест-полоски Diacont подходят ко всем трем глюкометрам и не требуют кодирования.

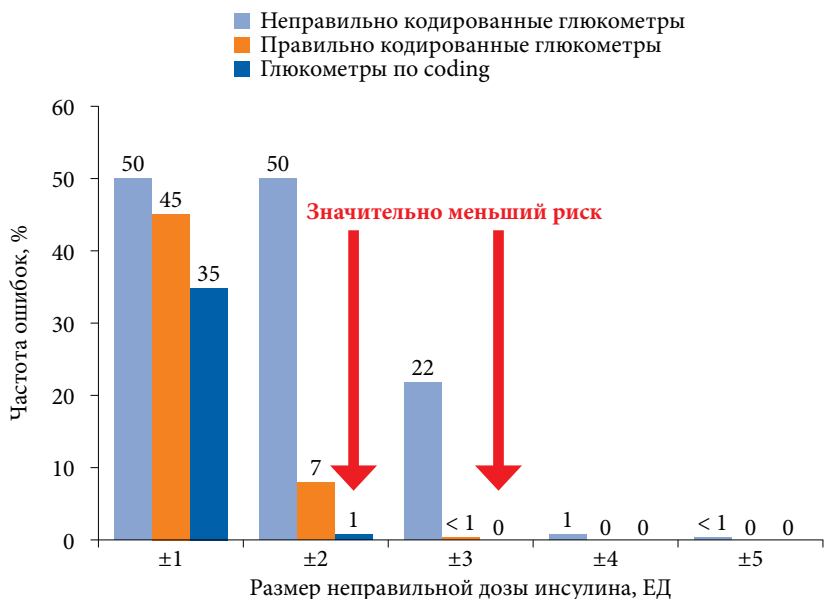


Рис. 4. Частота ошибок в расчете дозы инсулина при использовании глюкометров с разными принципами кодирования





**Глюкометр  
Diacont**

Высокоточный  
с большим экраном

**Глюкометр  
Diacont Voice**

Сопровождает  
результат  
измерения  
голосовым  
сообщением  
на русском  
языке

**Глюкометр  
Diacont Compact**

Компактный  
высокоточный  
с большим  
экраном

**Рис. 5. Глюкометры Diacont**

У всех глюкометров данной серии есть ряд преимуществ:

- ✓ высокая точность измерения (погрешность  $\pm 3\%$ );
- ✓ универсальные бюджетные тест-полоски;
- ✓ небольшой объем забираемой крови – 0,7 мкл (подходит для детей);
- ✓ не требуют калибровки;
- ✓ наличие системы индикации разряда;
- ✓ понятная визуализация показателя (веселые или грустные изображения рядом с результатом);
- ✓ современный эргономичный дизайн;
- ✓ большой дисплей с крупными символами;
- ✓ высокая скорость получения результата – шесть секунд.

В 2015 г. в Эндокринологическом научном центре были проведены испытания, которые показали, что тест-полоски Diacont, произведенные российской компанией «Диаконт», соответствуют заявленным техническим характеристикам и требованиям ГОСТ ISO 15197-2015. Разница между значениями уровня гликемии на глюкометрах Diacont при использовании тест-полосок Diacont не превышала 0,16 ммоль/л ( $r = 0,996$ ), что подтверждает их высокую совместимость. Из 15 измерений глюкозы, выполненных с помощью глюкометра Diacont, 95% результатов не отклонялись от референтных значений более чем на 15% в диапазоне концентраций глюкозы  $\geq 5,55$  ммоль/л и не более чем на 0,67 ммоль/л в диапазоне  $< 5,55$  ммоль/л, что свидетельствует о высокой точности.

Достижение безопасного и качественного гликемического контроля невозможно без применения инновационных технологий. Помимо современных глюкометров компания «Диаконт» разработала систему непрерывного мониторинга глюкозы. Биосенсор Diacont, трансмиттер и Персональный Помощник по Диабету (ППД) являются взаимосвязанными компонентами системы мониторинга глюкозы (рис. 6). Для получения и интерпретации результатов необходима совместная работа биосенсора, трансмиттера и ППД. Одноразовый биосенсор устанавливается на теле пациента. В корпусе биосенсора находится электрохимический сенсор для измерения уровня глюкозы. К биосенсору прикрепляется многоразовый трансмиттер. В трансмиттере находятся электрон-



**Рис. 6. Система непрерывного мониторинга глюкозы Diacont**



**Рис. 7. Инсулиновая помпа Diacont с системой постоянного мониторинга глюкозы и пультом дистанционного управления**



ные компоненты для передачи сигнала, который появляется на биосенсоре, в ППД. Биосенсор с трансмиттером можно использовать с мобильным приложением Diasont в качестве альтернативы ППД. Система непрерывного мониторинга глюкозы Diasont имеет функцию калибровки. Рекомендуется один-два раза в день измерять уровень глюкозы в крови с помощью глюкометра и калибровать систему Diasont.

Высокая корреляция результатов измерения уровня глюкозы в интерстициальной жидкости, полученных с помощью системы непрерывного мониторинга глюкозы Diasont, с результатами измерений уровня глюкозы в капиллярной крови была подтверждена при сравнении 15 тыс. измерений при использовании трех лотов сенсоров. Так, 90% результатов находились в клинически точной

зоне А согласованной сети ошибок, 99,7% – в зонах А и В. Среднее абсолютное относительное отклонение составило 10,5% при анализе 87% результатов в диапазоне  $\pm 0,83$  ммоль/л или 20,0% при сравнении с показателями капиллярной крови. Общий коэффициент вариации – 8,5%.

Биосенсор Diasont можно носить в течение 14 дней для мониторинга уровня глюкозы в крови в целях оптимизации лечения диабета.

Таким образом, с появлением российской системы непрерывного мониторинга глюкозы возможности управления СД расширяются и становятся более доступными.

Еще одна отечественная инновационная разработка – инсулиновая помпа Diasont с системой постоянного мониторинга глюкозы и пультом дистанционного управления (рис. 7).

## Литература

1. IDF. Diabetes Atlas. 10<sup>th</sup> ed., 2021.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021; 24 (1S): 1–148.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care. 2022; 45 (Suppl. 1): S97–S112.
4. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care. 2019; 42 (8): 1593–1603.
5. Dunn T.C., Hayter G.A., Doniger K.J., Wolpert H.A. Development of the Likelihood of Low Glucose (LLG) algorithm for evaluating risk of hypoglycemia: a new approach for using continuous glucose data to guide therapeutic decision making. J. Diabetes Sci. Technol. 2014; 8 (4): 720–730.
6. American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care. 2021; 44 (Suppl. 1): S85–S99.
7. Freckmann G., Baumstark A., Jendrike N., et al. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. Diabetes Technol. Ther. 2010; 12 (3): 221–231.
8. Dunne N., Viggiani M.T., Pardo S., et al. Accuracy evaluation of CONTOUR(\*)PLUS compared with four blood glucose monitoring systems. Diabetes Ther. 2015; 6 (3): 377–388.
9. Caswell M., Frank J., Viggiani M.T., et al. Accuracy and user performance evaluation of a blood glucose monitoring system. Diabetes Technol. Ther. 2015; 17 (3): 152–158.
10. Черникова Н.А. Роль и место гликемического контроля в управлении сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский совет. 2013; 3-1: 76–80.

## Modern Possibilities of Diabetes Mellitus Management

N.A. Chernikova, PhD

*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education*

Contact person: Natalya A. Chernikova, nachendoc@yandex.ru

*Today there are 537 million patients in the world with an established diagnosis of diabetes mellitus (DM). The clinical consequences of the disease leading to early disability and high mortality of patients are well known – these are late vascular complications of diabetes. High-quality and safe control of glycemia allows patients with DM to reduce the risk of micro and macrovascular complications. For these purposes, they need to acquire the necessary knowledge, be under the supervision of an endocrinologist and use modern technologies, such as: continuous glucose monitoring systems and glucose meters. It is necessary to competently approach the choice of monitoring systems and glucose meters, taking into account the accuracy of the obtained glucose indicators, as well as their price range and technological advantages.*

**Key words:** *diabetes mellitus, complications, glycemia, glucose meter, continuous glucose monitoring systems, accuracy, time in range*

# ГЛЮКОМЕТРЫ DIACONT® НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ ВАШЕЙ СЕМЬИ!



- ▶ Для измерения требуется только 0,7 мкл крови
- ▶ Эргономичный дизайн: большой дисплей с крупными символами
- ▶ Доступность, простота, удобство использования
- ▶ Связь с компьютером, выгрузка результатов в программу
- ▶ Оптимальный объем памяти
- ▶ Отсутствие систем кодирования прибора и тест-полосок
- ▶ Пожизненная гарантия на глюкометры
- ▶ Возможность функции голосового сопровождения

Универсальные  
тест-полоски Diacont®  
подходят для всех трех  
видов глюкометров



Официальный дистрибьютор:  
АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»  
142717, Московская обл., г. Видное  
п. Развилка, тер. квартал 1, влд. 7  
Тел./факс: 8 (495) 789-46-19  
[www.euro-service.ru](http://www.euro-service.ru)



Тел.: 8 (800) 775-05-41  
E-mail: [diacont@diacontru.com](mailto:diacont@diacontru.com)  
[www.diacontru.com](http://www.diacontru.com)



Тел. 8 (495) 274-01-44  
[www.omnipharm.ru](http://www.omnipharm.ru)





## 100 лет метформину: взгляд в будущее на богатом опыте прошлого

*В рамках II Научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями» 2 ноября 2022 г. прозвучал доклад доцента кафедры эндокринологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н. Алексея Вадимовича ЗИЛОВА, посвященный препарату первой линии терапии сахарного диабета 2 типа – метформину. Несмотря на длительный опыт применения и хорошую изученность, исследования метформина продолжают и открываются новые перспективы его применения.*

В начале своего выступления А.В. Зилов подчеркнул, что сахарный диабет (СД) 2 типа необходимо рассматривать как вялотекущее воспаление на фоне инсулинорезистентности, сопровождающееся дисгликемией, которая в дальнейшем обуславливает развитие микро- и макрососудистой патологии<sup>1</sup>.

Риск развития СД 2 типа возрастает с увеличением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Метаанализ 16 исследований с участием 44 203 пациентов продемонстрировал, что уровень HbA1c более 5,5% ассоциируется с двукратным повышением вероятности развития СД 2 типа<sup>2</sup>. Таким образом, профилактику СД 2 типа необходимо начинать с выявления и предотвращения прогрессирования начальных нарушений углеводного обмена, которые на сегодняшний день объединены под общим понятием «предиабет».

Последние два десятилетия проблема предиабета широко обсуждается в медицинских кругах. В разных странах реализуются программы по профилактике, диагностике и лечению предиабета с целью профилактики развития СД 2 типа и его сердечно-сосудистых осложнений.

По словам А.В. Зилова, в России предиабет рассматривается как важная

медико-экономическая проблема. Кроме того, предиабет включен в проект клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов как эндокринное заболевание.

В 2021 г. Минздравом России были одобрены первые методические рекомендации по ведению пациентов с предиабетом. Представленные в них алгоритмы диагностики и лечения позволяют выделить группы лиц с ранними нарушениями углеводного обмена и наибольшим риском развития СД 2 типа и своевременно назначить им немедикаментозные и медикаментозные методы лечения.

На сегодняшний день в клинической практике для определения риска развития СД 2 типа широко применяется шкала FINDRISK, представляющая собой тест из восьми вопросов. Данная шкала способствует выявлению пациентов, которые нуждаются в наблюдении, а также в дополнительном обследовании на наличие СД 2 типа. Согласно современным отечественным рекомендациям, установление факторов риска развития СД 2 типа по шкале FINDRISK у пациентов моложе 45 лет является показанием к проведению скрининга на дисгликемию или СД 2 типа.

Препаратом выбора для лечения ранних нарушений углеводного обмена является метформин.

В исследовании DPP было показано, что у пациентов с предиабетом применение метформина в дозе 850 мг два раза в сутки снижало риск развития СД 2 типа в два раза<sup>3</sup>. При этом наибольший эффект наблюдался у лиц с уровнем глюкозы натощак менее 6,5 ммоль/л, моложе 60 лет и индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>.

Докладчик отметил, что метформин используется в клинической практике в качестве сахароснижающего средства около 70 лет. Сегодня метформин по праву считается препаратом первой линии медикаментозного лечения предиабета и СД 2 типа.

При СД 2 типа метформин признан универсальной терапевтической опцией и основой для любых комбинаций сахароснижающих препаратов. Его можно комбинировать с производными сульфонилмочевины, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2, агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторами дипептидилпептидазы 4, инсулином. Помимо сахароснижающего действия метформин обладает рядом других клинических эффектов. В настоящее время известно 11 различных нозологий, при которых метформин рассматривается как основной или дополнительный вариант терапии. К таковым, например, относят метаболический синдром,

<sup>1</sup> Kahn S.E. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86 (9): 4047–4058.

<sup>2</sup> Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F., et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. Diabetes Care. 2010; 33 (7): 1665–1673.

<sup>3</sup> 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.



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

неалкогольную жировую болезнь печени, синдром поликистозных яичников. При этом спектр применения препарата неуклонно расширяется.

Целью лечения СД 2 типа является не только достижение целевых показателей гликемии, но и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшение прогноза. Однако большая доля пациентов с СД 2 типа на фоне сахароснижающей терапии не достигают контроля гликемии и целевых значений основных факторов сердечно-сосудистого риска. Согласно данным метаанализа 24 исследований, у больных СД 2 типа показатели достижения целевых значений HbA1c, а также артериального давления, липидов (холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности или триглицеридов) остаются неоптимальными и не имеют тенденции к улучшению<sup>4</sup>.

Как следствие, эксперты Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета в 2022 г. расширили рекомендации по кардиоренальной защите у лиц с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском.

По мнению экспертов, рациональным подходом у молодых пациентов с СД 2 типа является раннее использование комбинированной терапии<sup>5</sup>.

Далее А.В. Зилов представил данные о применении основных сахароснижающих препаратов и их комбинаций у больных СД 2 типа в Москве. В качестве монотерапии при СД 2 типа наиболее часто назначается метформин – 72,7%. Второе место занимают производные сульфонилмочевины. Самой распространенной двойной комбинацией препаратов

является комбинация «метформин + производные сульфонилмочевины» – 68,4%. На втором месте по частоте применения – комбинация «метформин + ингибитор дипептидилпептидазы 4» – 16,8%.

Установлено, что метформин способствует увеличению экспрессии рецепторов на поверхности β-клеток, усиливает инкретиновый эффект. Поэтому метформин обеспечивает дополнительные преимущества в борьбе с диабетом при назначении с препаратами инкретинового ряда<sup>6</sup>.

При выборе схемы лечения следует учитывать индивидуальные показатели HbA1c. В частности, для достижения контроля СД 2 типа при уровне HbA1c на 1,5–2,0% выше целевого показана комбинация метформина с одним из сахароснижающих препаратов.

Кроме того, необходимо правильно выбирать дозу лекарственного средства, в том числе с учетом сопутствующей патологии. Например, при нормальной или незначительно сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) суточная доза метформина должна составлять 2000–2500 мг. Уменьшение дозы препарата до 1000 мг/сут показано при СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а его отмена – при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Неправильная титрация дозы приводит к снижению сахароснижающей эффективности, а также плейотропных свойств препарата.

В 2019 г. А.В. Зилов и соавт. опубликовали результаты работы, целью которой было обобщить данные о терапевтическом воздействии метформина на уровень глюкозы в крови и проанализировать его возможные физиологические механизмы в отно-

шении сердечно-сосудистой системы. Установлено, что метформин оказывает гиполипидемический эффект, влияет на жировой обмен, а также улучшает эндотелиальную функцию<sup>7</sup>. В исследовании американских ученых о влиянии метформина на сердце и сосуды установлено, что препарат способствует снижению инсулинорезистентности, глюкозо- и липотоксичности. Метформин подавляет экспрессию и активность белка, связывающего регуляторный элемент стерола, а также предотвращает пролиферацию и миграцию аномальных гладкомышечных клеток сосудов<sup>8</sup>.

К настоящему моменту времени накоплен достаточно большой опыт использования метформина у пациентов с СД 2 типа и риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что у пациентов с СД 2 типа на фоне монотерапии метформином наблюдалось улучшение клинических параметров и снижение смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний<sup>9</sup>.

В заключение А.В. Зилов подчеркнул, что метформин можно назначать как на начальных этапах нарушений углеводного обмена в качестве монотерапии, так и на продвинутых этапах, в том числе в составе комплексной терапии.

На сегодняшний день метформин остается наиболее часто назначаемым пероральным сахароснижающим препаратом во всем мире благодаря его уникальным терапевтическим свойствам, выраженному сахароснижающему и плейотропным эффектам.

Исследования последних лет демонстрируют большой потенциал и новые возможности для применения метформина в клинической практике. 🌐

<sup>4</sup> Khunti K., Ceriello A., Cos X., Block C.D. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 137: 137–148.

<sup>5</sup> Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022; 45 (11): 2753–2786.

<sup>6</sup> Cho Y.M., Kieffer T.J. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitizer. *Diabetologia.* 2011; 54 (2): 219–222.

<sup>7</sup> Zilov A.V., Abdelaziz S.I., AlShammary A., et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019; 35 (7): e3173.

<sup>8</sup> Apostolova N., Iannantuoni F., Gruevska A., et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox. Biol.* 2020; 34: 101517.

<sup>9</sup> Fung C.S., Wan E.Y., Wong C.K., et al. Effect of metformin monotherapy on cardiovascular diseases and mortality: a retrospective cohort study on Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015; 14: 137.



# Кардиоренальный щит для коморбидного пациента с сахарным диабетом 2 типа

Сахарный диабет (СД) является доказанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек. Оптимальной профилактике кардиоренальных осложнений у больных СД 2 типа был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании AstraZeneca в рамках Научно-практической конференции «Кардиоэндокринология-2023» (Москва, 17 марта 2023 г.). Особый акцент был сделан на способности ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 данаглифлозина положительно влиять на кардиоренальный континуум у больных СД 2 типа и, следовательно, способствовать значительному улучшению их состояния.



Профессор, д.м.н.  
Т.Ю. Демидова

Как отметила Татьяна Юльевна ДЕМИДОВА, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доля пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, не достигающих контроля гликемии, по-прежнему остается значительной. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, только у 52% больных уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) состав-

## Кардиоренальный щит для пациента с сахарным диабетом 2 типа и множественными факторами риска

ляет менее 7%<sup>1</sup>. По мнению докладчика, причины этого кроются в недостаточном использовании современных сахароснижающих препаратов, обладающих доказанными органопротективными свойствами, и отсрочке в интенсификации терапии.

Установлено, что сахарный диабет наряду с другими факторами риска, такими как артериальная гипертензия, ожирение, курение, запускает каскад взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе – с возникновением и прогрессированием эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, гипертрофии левого желудочка до развития сердечной недостаточности (СН), инфаркта миокарда и смертельного исхода<sup>2, 3</sup>. При сахарном диабете помимо сердечно-сосудистой системы также поражаются почки. Развитие и прогрессирование патологии почек также происходит стадийно – через альбуминурию, снижение скорости клубочковой

фильтрации (СКФ) до развития терминальной почечной недостаточности и смерти. В свою очередь диабетическая нефропатия повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Такое двунаправленное влияние получило название «кардиоренальный континуум».

Поскольку у 79% пациентов к моменту постановки диагноза СД 2 типа уже имеют место факторы сердечно-сосудистого риска<sup>4</sup>, произошла смена парадигмы лечения – от глюкозоцентрической к кардио-рено-метаболической. Так, в консенсусе экспертов Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) 2022 г. обозначены четыре основные цели при выборе сахароснижающей терапии:

- управление гликемией;
- контроль массы тела;

<sup>1</sup> Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 34 (1): 204–221.

<sup>2</sup> Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am. Heart J. 1991; 121 (4 Pt. 1): 1244–1263.

<sup>3</sup> Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). Архив внутренней медицины. 2019; 9 (1): 5–22.

<sup>4</sup> Iglay K., Hannachi H., Howie P.J., et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. Curr. Med. Res. Opin. 2016; 32 (7): 1243–1252.



Сателлитный симпозиум компании AstraZeneca

- управление сердечно-сосудистыми рисками;
- обеспечение кардиоренальной протекции органов-мишеней.

Далее профессор Т.Ю. Демидова привела пример гипотетической пациентки с СД 2 типа и факторами сердечно-сосудистого риска. Пациентка И., 61 год. Из анамнеза: страдает СД 2 типа в течение двух лет, индекс массы тела – 30,4 кг/м<sup>2</sup>. Текущий статус: расчетная СКФ (рСКФ) – 83 мл/мин /1,73 м<sup>2</sup>, артериальное давление (АД) – 135/70 мм рт. ст., уровень HbA1c – 7,8%. Получала комбинированную терапию по следующей схеме: метформин в дозе 2000 мг, глибенкламид в дозе 3,5 мг, эналаприл в дозе 20 мг.

Какие риски есть у пациентки? Прежде всего это риск развития заболеваний почек. У пациентов с СД 2 типа наиболее часто встречается хроническая болезнь почек (ХБП) на стадиях 1–3А. Общая распространенность ХБП в данной популяции составляет 38,3%<sup>5</sup>. Среди сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с диабетом, пальма первенства принадлежит СН. С учетом риска развития кардиоренальных осложнений нашей пациентке следует скорректировать сахароснижающую терапию.

Кардиопротективными эффектами в отношении хронической сердечной недостаточности (ХСН) обладают ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2). Препараты дан-

ной группы способны снижать АД, улучшать энергетический обмен миокарда и его сократимость, доставку кислорода в миокард, уменьшать пред- и постнагрузки, неблагоприятное ремоделирование<sup>6,7</sup>.

Кроме того, ингибиторы НГЛТ-2 характеризуются хорошим профилем безопасности. Их можно сочетать с другими сахароснижающими препаратами.

Наиболее изученным представителем ингибиторов НГЛТ-2 считается дапаглифлозин (препарат Форсига®). Он доказал эффективность у больных СД 2 типа с множественными факторами сердечно-сосудистого риска, а также с ХСН и ХБП в целом ряде крупномасштабных исследований (DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DAPA-CKD). Поэтому с полным правом можно сказать, что дапаглифлозин (препарат Форсига®) оказывает положительные эффекты на кардио-рено-метаболический континуум в целом.

Субанализ результатов исследования DECLARE-TIMI 58 показал, что дапаглифлозин снижал риск госпитализаций по поводу СН у пациентов с ССЗ на 22%, с множественными факторами риска на 36%, с наличием/отсутствием СН на 27%<sup>8</sup>.

В другом исследовании дапаглифлозин продемонстрировал способность замедлять снижение СКФ на протяжении четырех лет<sup>9</sup>.

Далее профессор Т.Ю. Демидова рассмотрела возможности кор-

рекции терапии с помощью дапаглифлозина у лиц с неадекватным контролем СД 2 типа на фоне монотерапии метформином.

В исследованиях М.А. Nauck и соавт. и S. Del Prato и соавт. у больных СД 2 типа оценивались эффективность, безопасность и переносимость дапаглифлозина по сравнению с таковыми производного сульфонилмочевины (ПСМ) глипизид при добавлении к метформину<sup>10,11</sup>.

В исследовании М.А. Nauck и соавт. снижение уровня HbA1c на фоне терапии дапаглифлозином не уступало таковому на фоне терапии ПСМ как в течение всего периода наблюдения, так и на момент его окончания и к 52-й неделе составило 0,52%<sup>10</sup>. При этом эффективность дапаглифлозина оставалась стабильной на протяжении всего периода исследования. В исследовании S. Del Prato и соавт. дапаглифлозин обеспечивал более стойкое снижение уровня HbA1c, чем ПСМ<sup>11</sup>. К 208-й неделе исследования значения HbA1c в группе дапаглифлозина оказались меньше, чем в группе ПСМ, – -0,10 против +0,20%.

Терапия дапаглифлозином сопровождалась снижением массы тела, в то время как терапия ПСМ приводила к ее набору. Так, в исследовании М.А. Nauck и соавт. в группе дапаглифлозина снижение массы тела на 5% и более к 52-й неделе было достигнуто у большей доли пациентов, чем в группе ПСМ, – 33,3 против 2,3%<sup>10</sup>. Согласно дан-

<sup>5</sup> Wu B., Bell K., Stanford A., et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns – NHANES 2007–2012. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2016; 4 (1): e000154.

<sup>6</sup> Heerspink H.J.L., Kosiborod M., Inzucchi S.E., Cherney D.Z.I. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018; 94 (1): 26–39.

<sup>7</sup> Tamargo J. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure: potential mechanisms of action, adverse effects and future developments. *Eur. Cardiol.* 2019; 14 (1): 23–32.

<sup>8</sup> Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (4): 347–357.

<sup>9</sup> Mosenzon O., Wiviott S.D., Cahn A., et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (8): 606–617.

<sup>10</sup> Nauck M.A., Del Prato S., Meier J.J., et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care.* 2011; 34 (9): 2015–2022.

<sup>11</sup> Del Prato S., Nauck M., Durán-García S., et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17 (6): 581–590.



ным S. Del Prato и соавт., снижение массы тела в группе дапаглифлозина сохранялось до 208-й недели терапии – -3,65 против +0,73 кг<sup>11</sup>. Среднее систолическое АД к 52-й неделе уменьшилось только в группе дапаглифлозина. Снижение значений систолического АД сохранялось в группе дапаглифлозина и при продолжении терапии – -3,69 против -0,02 мм рт. ст. Дапаглифлозин также способствует увеличению секреции инсулина и улучшению функции β-клеток поджелудочной железы уже через две недели применения<sup>12</sup>.

Уникальный механизм действия и солидная доказательная база препарата дают основание утверждать, что раннее назначение дапаглифлозина, способствующего улучшению контроля гликемии, снижению массы тела и артериального давления, улучшению функции β-клеток поджелудочной железы, кардио- и нефропротекции, позволяет реализовать основные цели лечения СД 2 типа. «Поэтому нашей пациентке показан дапаглифлозин», – подчеркнула докладчик.

Кратко представив алгоритм инициации терапии ингибиторами НГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа, получающих сахароснижающие препараты, профессор Т.Ю. Демидова сделала акцент на фиксированной комбинации дапаглифлозина с метформином. Примером такой комбинации является препарат Сигдуо Лонг®. Взаимодополняющий механизм действия входящих в его состав компонентов (дапаглифлозина и пролонгированного метформина) обеспечивает воздействие на весь комплекс патофизиологических механизмов СД 2 типа.



Профессор, д.м.н.  
С.Н. Терещенко

### Кардиоренальный щит для коморбидного пациента с сердечной недостаточностью

заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Национального медицинского исследовательского центра кардиологии им. академика Е.И. Чазова, в нашей стране насчитывается порядка 15 млн пациентов с ХСН. Общая смертность в данной популяции достигает 25%, госпитальная – 6,8%<sup>13</sup>.

Сердечно-сосудистый континуум проходит через ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность и заканчивается летальным исходом. На сегодняшний день одной из основных причин развития сердечно-сосудистого континуума признан сахарный диабет. У 24% больных СД 2 типа в качестве первого осложнения значится именно ХСН<sup>14</sup>. Еще в 2014 г. J.J. McMurrey и соавт. подчер-

кивали, что сердечная недостаточность – это исход, который больше нельзя игнорировать при СД<sup>15</sup>. В консенсусе экспертов ADA 2022 г. указано, что сердечная недостаточность – недооцененное осложнение СД<sup>16</sup>.

В исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН показано, что каждый третий пациент с ХСН страдает СД.

Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, именно сердечная недостаточность является главной причиной смерти больных СД 2 типа<sup>1</sup>. При этом у лиц с СД 2 типа риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций по поводу СН повышен независимо от фракции выброса левого желудочка<sup>17</sup>. В то же время у трети больных СД 2 типа СН не диагностирована<sup>18</sup>.

**Х**роническая сердечная недостаточность – одно из наиболее распространенных заболеваний сердца, ассоциированных с повышенным риском смерти. Согласно данным, представленным Сергеем Николаевичем ТЕРЕЩЕНКО, заслуженным деятелем науки РФ, д.м.н., профессором, руководителем отдела

<sup>12</sup> Merovci A., Mari A., Solis-Herrera C., et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β-cell function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100 (5): 1927–1932.

<sup>13</sup> Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации. Что сегодня мы имеем и что должны сделать. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 8: 7–13.

<sup>14</sup> Birkeland K.I., Bodegard J., Eriksson J.W., et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22 (9): 1607–1618.

<sup>15</sup> McMurray J.J.V., Gerstein H.C., Holman R.R., Pfeffer M.A. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2 (10): 843–851.

<sup>16</sup> Pop-Busui R., Januzzi J.L., Bruemmer D., et al. Heart failure: an underappreciated complication of diabetes. A consensus report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2022; 45 (7): 1670–1690.

<sup>17</sup> MacDonald M.R., Petrie M.C., Varyani F., et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (11): 1377–1385.

<sup>18</sup> Boonman-de Winter L.J.M., Rutten F.H., Cramer M.J.M., et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012; 55 (8): 2154–2162.





## Сателлитный симпозиум компании AstraZeneca

В совместных рекомендациях экспертов Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association's – АНА), Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology – АСС) и Американского общества по сердечной недостаточности (Heart Failure Society of America – HFSA) 2022 г. указаны четыре стадии развития и прогрессирования СН – А, В, С и D. Стадия А предполагает риск развития СН в отсутствие симптомов структурных изменений и повреждения миокарда. Данная стадия устанавливается пациентам с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, наследственной предрасположенностью к СН и др. Стадия В характеризуется отсутствием симптомов СН, однако имеет место хотя бы одно из структурных изменений сердца, нарушение функции сердца или повышение натрийуретического пептида. Стадия С предполагает наличие симптомов СН, стадия D – прогрессирование СН. Обозначенный в консенсусе ADA 2022 г. алгоритм скрининга и диагностики СН у пациентов с диабетом предусматривает ежегодную оценку уровня натрийуретического пептида и тропонина для диагностики СН на стадии В и риска прогрессирования симптомной СН. При подозрении на СН диагностические тесты включают анализ функции щитовидной железы, определение уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. В рекомендациях АНА/АСС/HFSA 2022 г. подчеркивается целесообразность использования ингибиторов НГЛТ-2 вне зависимости от статуса диабета. Ингибиторы НГЛТ-2 в качестве первой линии можно применять одновременно с другими препаратами.

В настоящее время во всех значимых международных рекомендациях ингибиторы НГЛТ-2 включены в базовую схему лечения пациентов с кардио-рено-метаболическими заболеваниями, что обусловлено потенциальными механизмами их действия. Речь, в частности, идет о сосудистых и гемодинамических эффектах. DAPA-HF – первое крупномасштабное исследование эффективности и безопасности ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина (препарата Форсига®) у пациентов с СН и низкой фракцией выброса как с СД 2 типа, так и без него<sup>19</sup>. В исследовании приняли участие 4744 пациента с СН с низкой фракцией выброса (III и IV функциональные классы по Функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association Functional Classification – NYHA)), из них 45% с СД 2 типа. Средняя рСКФ участников исследования составляла 66 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, фракция выброса левого желудочка – 31%. У 47% пациентов в анамнезе были указаны госпитализации по поводу СН, высокий уровень мозгового натрийуретического гормона, что свидетельствовало о тяжелой стадии заболевания. Пациенты были рандомизированы на две группы: группу дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут и группу плацебо в дополнение к стандартной терапии СН с низкой фракцией выброса. Первичная комбинированная конечная точка предусматривала ухудшение течения СН или сердечно-сосудистую смерть. Период наблюдения составил 18,2 месяца. Результаты исследования DAPA-HF продемонстрировали преимущество дапаглифлозина (препарата Форсига®) перед плацебо в значимом

снижении вероятности наступления событий первичной конечной точки. Терапия дапаглифлозином способствовала снижению риска ухудшения течения СН или сердечно-сосудистой смерти на 26%. На фоне приема дапаглифлозина риск ухудшения течения СН уменьшился на 30%, сердечно-сосудистой смерти – на 18%. Преимущество дапаглифлозина в отношении рассматриваемых показателей было очевидным уже на 28-й день терапии. Аналогичные результаты в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смерти и ухудшения течения СН были получены на фоне применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии и у пациентов с СД 2 типа, и у пациентов без диабета<sup>20</sup>. При оценке с помощью Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire TSS) применение дапаглифлозина у большинства больных ассоциировалось с уменьшением симптомов СН и улучшением качества жизни, независимо от наличия/отсутствия СД 2 типа. Профиль безопасности дапаглифлозина был благоприятным и сопоставимым с плацебо. В отличие от других классов препаратов для лечения СН с низкой фракцией выброса при применении препарата Форсига® не требуется титрации дозы<sup>21, 22</sup>. В 2020 г. дапаглифлозин был включен в российские клинические рекомендации по лечению ХСН. Он показан пациентам с ХСН с низкой фракцией выброса при сохраняющихся симптомах СН, несмотря на терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами рецепторов к ангиотензину или валсартаном плюс сакубитрилом, бета-адреноблокаторами и антагонистами

<sup>19</sup> McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (21): 1995–2008.

<sup>20</sup> Petrie M.C., Verma S., Docherty K.F., et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA.* 2020; 323 (14): 1353–1368.

<sup>21</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ЛП 002596 от 21.08.2014.

<sup>22</sup> Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (11): 4083.



альдостерона, для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН<sup>22</sup>. Применение препарата Форсига® может способствовать решению основных задач терапии лиц с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, а именно: сни-

жению количества госпитализаций, улучшению прогноза, устранению симптомов хронической сердечной недостаточности (одышки, отека и др.), улучшению качества жизни. Препарат Форсига® обеспечивает комплексную кардио-рено-метаболическую защиту у пациентов

с СД 2 типа, сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса и хронической болезнью почек. В заключение профессор С.Н. Терещенко отметил, что дапаглифлозин внесен в список 31 МНН для льготного обеспечения, поэтому лица с ССЗ могут получать его бесплатно.



Профессор, д.м.н.  
А.М. Мкртыян

### Кардиоренальный щит для коморбидного больного сахарным диабетом 2 типа

По словам Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя научного отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, ингибиторы НГЛТ-2 (дапаглифлозин) ассоциируются с комплексной кардиоренальной защитой у широкой популяции пациентов. Согласно российским клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом» 2021 г., ингибиторы НГЛТ-2 – приоритетная линия терапии у больных СД 2 типа и установленными ССЗ, ХСН и ХБП<sup>23</sup>. В настоящее время доказано, что СД 2 типа, ХСН и ХБП взаимо-

связаны и ухудшают прогноз друг друга, поскольку запускается цикл кардио-рено-метаболических нарушений. Сердечная недостаточность может развиваться у одного из двух пациентов с СД 2 типа, диабетическая нефропатия – у двух из пяти больных СД 2 типа<sup>24</sup>. Согласно данным Федеральному регистру сахарного диабета, в 2020 г. у больных СД 2 типа первое место среди сердечно-сосудистых причин смерти занимала ХСН (25,6%), среди острых и хронических диабетических осложнений – терминальная хроническая почечная недостаточность (2,0%)<sup>1</sup>. Существенную роль в развитии патологического процесса играет нарушение углеводного обмена. Большинство пациентов с СД уже в момент постановки диагноза имеют микро- и макрососудистые осложнения, которые со временем приводят к инвалидизации и преждевременной смерти.

Гипергликемия нарушает почечную гемодинамику<sup>25</sup>. Она ассоциируется с повышенной фильтрацией глюкозы, которая запускает избыточную реабсорбцию глюкозы и натрия посредством НГЛТ-2 в проксимальном извитом канальце. Избыточная реабсорбция глюкозы повышает потребность внешнего слоя коркового вещества и внутреннего слоя мозгового вещества почки в кислороде, вызывая

относительную ишемию и повышенную экспрессию маркеров клеточного стресса. Повышение нагрузки на проксимальные извитые канальцы приводит к гипертрофии почки. Низкая концентрация натрия, вызываемая реабсорбцией натрия и глюкозы посредством НГЛТ-2, деактивирует механизмы канальцево-клубочковой связи, запуская дилатацию приносящих артериол. Сопутствующая секреция ренина в ответ на низкие концентрации натрия обуславливает вазоконстрикцию выносящих артериол. Последствиями этих гемодинамических эффектов являются стойкое повышение СКФ на уровне отдельно взятого нефрона, гиперфльтрация в клубочках, повышение внутриклубочкового давления. После гипертрофии клубочков внутриклубочковое давление снижается, но гиперфльтрация в почках сохраняется. Ингибирование НГЛТ-2 снижает гиперфльтрацию через восстановление тубулогломерулярной обратной связи. Доказано, что сахарный диабет является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности. При этом СД может привести к развитию СН через механизмы, как опосредованные атеросклерозом, так и не зависящие от него, в частности вследствие воспалительного воздействия на микрососудистое русло мио-

<sup>23</sup> Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М., 2021.

<sup>24</sup> Американская диабетическая ассоциация. Уход за диабетом. 2021; 44 (приложение 1): 1–232.

<sup>25</sup> Anders H.-J., Huber T.B., Isermann B., Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. Nat. Rev. Nephrol. 2018; 14 (6): 361–377.





карда. В связи с этим в консенсусе ADA/EASD 2022 г. подчеркивается, что при выявлении у пациента с СД 2 типа атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания или факторов высокого риска его развития рекомендуется назначение ингибиторов НГЛТ-2 с доказанным преимуществом в отношении ССЗ. Ингибиторы НГЛТ-2 рассматриваются как приоритетные и у пациентов с СД 2 типа и ХБП. Например, пациентам с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и выраженной альбуминурией (> 30 мг/ммоль) в качестве препаратов первой линии предпочтительно назначать ингибиторы НГЛТ-2 дапаглифлозин и канаглифлозин, доказавшие способность замедлять прогрессирование ХБП в этой популяции. Ингибиторы НГЛТ-2 также показаны для лечения лиц с ХБП с альбуминурией 30 мг/ммоль и менее. Следует отметить, что в последние годы доля пациентов, использующих ингибиторы НГЛТ-2, постепенно возрастает. Так, согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, количество получающих ингибиторы НГЛТ-2 с 2021 по 2022 г. увеличилось с 5,5 до 8,7%. Первые две позиции среди пероральных сахароснижающих препаратов по-прежнему удерживают метформин (33,64%) и ПСМ (12,00%).

Далее профессор А.М. Мкртумян представил результаты исследований дапаглифлозина.

В исследовании CARDIA-MOS анализировалось влияние дапаглифлозина на показатели общей смертности пациентов с СД 2 типа г. Москвы<sup>26</sup>. В анализ были включены ретроспективные данные первичной медицинской документации за период с 1 января 2017 г. по 31 декабря 2020 г. Для оценки частоты различных исходов терапии были сформированы две выборки: основная и контрольная.

В исследовании были включены больные СД 2 типа в возрасте от 50 до 75 лет с наличием в анамнезе ССЗ или одного и более факторов риска их развития (артериальная гипертензия, дислипидемия). До момента включения в исследование пациенты не получали препараты из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 или ингибиторы НГЛТ-2. Согласно полученным результатам, применение дапаглифлозина ассоциировалось со снижением смерти от всех причин. Было показано, что в основной группе относительный риск смерти от всех причин снизился на 39% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. За период наблюдения относительный риск смерти от ХСН в группе дапаглифлозина уменьшился на 77%. В подгруппе пациентов с подтвержденным ССЗ, получавших дапаглифлозин, относительный риск смерти от всех причин снизился на 47%.

В рамках многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования DAPA-CKD был проведен подгрупповой анализ эффекта дапаглифлозина и плацебо у пациентов с ХБП и СД 2 типа в соответствии с исходно принимаемыми сахароснижающими препаратами<sup>27</sup>. Согласно подгрупповому анализу, преимущество дапаглифлозина в отношении основного исхода было постоянным независимо от используемых для лечения СД 2 типа препаратов. Дапаглифлозин также последовательно снижал риск всех вторичных исходов независимо от исходной терапии СД 2 типа.

Резюмируя вышесказанное, профессор А.М. Мкртумян отметил, что дапаглифлозин (препарат Форсига®) обладает ранней и комплексной защитой у широкой популяции пациентов<sup>21</sup>.

Препарат Форсига® (дапаглифлозин) рекомендован:

- взрослым больным СД 2 типа с установленным диагнозом ССЗ или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности;
- взрослым пациентам с ХСН II–IV функционального класса по NYHA со сниженной фракцией выброса для уменьшения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН;
- взрослым пациентам с ХБП и риском ее прогрессирования для уменьшения вероятности устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от ССЗ и госпитализаций по поводу СН.

Препарат Форсига® (дапаглифлозин) показан пациентам с ХСН с низкой фракцией выброса, ХБП, с СД 2 типа и без него.

Завершая выступление, профессор А.М. Мкртумян подчеркнул, что сегодня в арсенале специалистов имеется комбинированный препарат Сигдуо Лонг®, в состав которого входят дапаглифлозин и метформин пролонгированного действия. Дапаглифлозин снижает реабсорбцию глюкозы, нагрузку на  $\beta$ -клетки, вес, артериальное давление, риск госпитализаций по поводу СН. Метформин пролонгированного действия улучшает чувствительность клеток к инсулину и поглощение глюкозы, уменьшает продукцию глюкозы печенью, абсорбцию глюкозы в кишечнике, характеризуется лучшей переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта, чем метформин немедленного высвобождения. Взаимодополняющий механизм действия входящих в состав препарата Сигдуо Лонг® активных веществ позволяет воздействовать на весь комплекс патофизиологических механизмов при СД 2 типа. 🌐

<sup>26</sup> Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Балберова М.А. и др. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина на показатели общей смертности больных сахарным диабетом 2 типа (исследование CARDIA-MOS, Москва). Сахарный диабет. 2022; 25 (5): 439–448.

<sup>27</sup> Persson F., Rossing P., JONGS N., et al. Efficacy of dapagliflozin by baseline diabetes medications: a prespecified analysis from the DAPA-CKD study. ADA, 2022; Poster 866 // <https://ada.scientificposters.com/epsAbstractADA.cfm?id=2>.

# 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

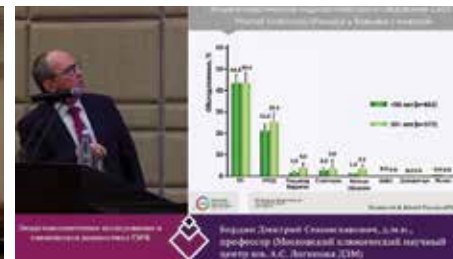


**Изображения в 2 окнах**  
(презентация, спикер)



**700+**  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

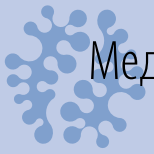
## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



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)





# Пациент-ориентированный подход к терапии коморбидного больного сахарным диабетом 2 типа

Эффективное лечение сахарного диабета 2 типа остается одной из важных медико-социальных проблем в силу высокой распространенности и развития тяжелых осложнений патологии. Актуальным аспектам ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сочетанной патологией был посвящен симпозиум «Пациент-ориентированный подход к терапии коморбидного больного сахарным диабетом 2 типа», организованный компанией Astellas в рамках XIX Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2023» (Москва, 1 апреля 2023 г.). Симпозиум прошел под председательством главного эндокринолога г. Москвы Михаила Борисовича АНЦИФЕРОВА.



Профессор, д.м.н.  
А.М. Мкртумян

По словам Ашота Мусееловича МКРТУМЯНА, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя научного отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического на-

## Метаболические эффекты ипраглифлозина у коморбидного пациента с сахарным диабетом 2 типа

учного центра им. А.С. Логинова, сахарный диабет (СД) 2 типа является многофакторным заболеванием, характеризующимся широким спектром метаболических нарушений. Особая значимость проблемы заключается в том, что СД 2 типа считается независимым предиктором развития сердечно-сосудистой патологии. Он увеличивает риск возникновения инфаркта миокарда на 54%, сердечной недостаточности – на 56%, инсульта – на 72%<sup>1</sup>. Сахарный диабет ассоциируется не только с ранней инвалидизацией, но и преждевременной смертью больных.

Для характеристики основных грозных макро- и микрососудистых осложнений диабета профессор А.М. Мкртумян предложил использовать аббревиатуру САГА:

- слепота – так как каждый пятый страдающий слепотой житель планеты потерял зрение вследствие СД;
- ампутация – каждый седьмой житель планеты, потерявший нижнюю конечность вследствие нетравматической ампутации, является диабетиком;
- гемодиализ – каждый третий пациент, находящийся на постоянном гемодиализе или имеющий терминальную стадию почечной недостаточности, страдает диабетом;
- аортокоронарное шунтирование и стентирование – каждый четвертый житель планеты с ишемической болезнью сердца, подвергающийся хирургической реваскуляризации миокарда, имеет СД.

Для снижения риска развития осложнений диабета требуется многофакторный подход к веде-

<sup>1</sup> Shah A.D., Langenberg C., Rapsomaniki E., et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3 (2): 105–113.



## Сателлитный симпозиум компании Astellas

нию больных. Ключевой задачей лечения является достижение гликемического контроля, которое должно быть максимально персонализировано. Таков основной принцип лечения СД.

Для большинства взрослых пациентов с СД 2 типа целевым уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) считается уровень не менее 7,0%. У пациентов с неосложненным СД 2 типа на ранних стадиях он должен составлять менее 6,5%. Однако 40–70% страдающих СД 2 типа не достигают целевого уровня HbA1c менее 7,0%. Причина зачастую кроется в клинической инертности, игнорировании ранней и интенсивной терапии СД 2 типа.

В настоящее время арсенал сахароснижающих препаратов довольно широкий. Это препараты с инсулинзависимым механизмом действия, повышающие чувствительность клеток к инсулину (метформин, тиазолидиндионы), улучшающие секрецию инсулина (производные сульфонилмочевины, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, меглитиниды) и замещающие инсулин (препараты инсулина). Настоящим прорывом в диабетологии стало создание ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), демонстрирующих инсулиннезависимый механизм действия. И хотя метформин остается препаратом первой линии терапии СД 2 типа, согласно стандартам Американской диабетической ассоциации 2022 г., терапия

первой линии должна зависеть от сопутствующих заболеваний. Пациентам с факторами риска или высоким риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек предпочтительно назначать ингибиторы НГЛТ-2.

Отдельного внимания среди ингибиторов НГЛТ-2 заслуживает ипраглифлозин (препарат Суглат®), который используется с 2014 г. для лечения СД 2 типа в Японии и Южной Корее. В 2019 г. ипраглифлозин (препарат Суглат®) был также одобрен Минздравом России для терапии взрослых пациентов с СД 2 типа. И с 2019 г. включен в Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом, а с 2021 г. – в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

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

У больных с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена добавление ипраглифлозина (препарата Суглат®) к метформину, производным сульфонилмочевины, тиазолидиндионам, ингибиторам дипептидилпептидазы 4 в виде моно- и комбинированной терапии с метформинем, агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 или инсулину способствовало улучшению гликемического профиля. Установлено,

что Суглат® способствовал значимому и устойчивому снижению уровня HbA1c: на 1,24% – через 16 недель монотерапии, на 1,3% – через 24 недели после добавления к метформину, на 0,71% – через три года от начала применения<sup>2-4</sup>.

В исследовании IMPRESSION сравнивали эффективность и безопасность препарата Суглат® и плацебо при добавлении к метформину в российской популяции<sup>5</sup>. Суглат® способствовал снижению уровня HbA1c и глюкозы плазмы натощак на 1,0% (с 8,4 до 7,4 и с 9,5 до 8,5 ммоль/л соответственно). Профиль безопасности препарата был сопоставим с профилем безопасности плацебо. Общая частота нежелательных явлений в группе ипраглифлозина составила 29% случаев, в группе плацебо – 34%. Гипогликемия отмечалась в 11,8 против 10,9% случаев соответственно, инфекции мочевых путей – в 0 против 1,89%, генитальные инфекции – в 0,9 против 0% случаев.

Суглат® способствует снижению массы тела, уменьшая объем висцерального и эктопического жира<sup>6</sup>. В ряде исследований было продемонстрировано снижение массы тела как на фоне монотерапии препаратом Суглат® (-2,31 кг), так и на фоне его комбинации с другими сахароснижающими препаратами (от -1,09 до -2,93 кг).

В исследовании PRIME-V ипраглифлозин в отличие от метформина приводил к статистически значимому уменьшению массы тела – на 2,9 кг по сравнению со снижением на 0,7 кг<sup>7</sup>.

<sup>2</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>3</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.* 2014; 17 (3): 304–308.

<sup>4</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.

<sup>5</sup> Shestakova M.V., Wilding J.P.H., Wilpshaar W., et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 146: 240–250.

<sup>6</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>7</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.



Кроме того, в группе ипраглифлозина более значительно уменьшился объем висцерального жира – 12,06 против 3,65%. В отношении объема подкожного жира в группе ипраглифлозина отмечалось его уменьшение на 7,00%, в группе метформина – повышение на 2,15%.

На фоне ипраглифлозина общий объем жировой ткани снизился на 8%, на фоне метформина – повысился на 0,4%.

Ипраглифлозин также продемонстрировал большую эффективность, чем метформин, в отношении уменьшения индекса массы тела и окружности талии – 2,88 против -0,74 кг/м<sup>2</sup> и -2,85 против -0,37 см соответственно.

У пациентов с СД 2 типа 12-недельная терапия ипраглифлозином (препаратом Суглат®) также способствовала уменьшению объема эпикардиального жира<sup>8</sup>.

Согласно результатам исследования STELLA-LONG TERM, применение ипраглифлозина (препарата Суглат®) в течение трех месяцев позволяло значительно снизить индекс стеатоза печени<sup>9</sup>. Через три месяца терапии ипраглифлозином у 20,5% пациентов отмечалась нормализация функции печени<sup>9</sup>.

В другом исследовании была продемонстрирована способность препарата Суглат® уменьшать вос-

паление печени у пациентов с СД 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени<sup>10</sup>. Терапия ипраглифлозином снижала активность печеночных ферментов: аланин-аминотрансферазы – на 24 МЕ/л, аспартатаминотрансферазы – на 9 МЕ/л, гамма-глутамилтрансферазы – на 15 МЕ/л. При этом индекс фиброза печени после лечения препаратом Суглат® снизился на 20,6%.

Как известно, в основе развития метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность. Ипраглифлозин превосходил плацебо в отношении снижения уровня инсулина натощак (-1,34 против -0,35 мкЕд/мл) и лептина (-0,80 против -0,23 нг/мл) и повышения уровня адипонектина (+0,47 против -0,02 мкг/мл)<sup>10</sup>.

Способность препарата Суглат® улучшать не только уровень HbA1c, но и уровень инсулина (натощак) и адипонектина была продемонстрирована в исследовании PRIME-V<sup>7</sup>.

Для СД 2 типа характерна липидная триада – снижение уровня циркулирующих липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение уровня триглицеридов и мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (мпЛПНП)<sup>6</sup>.

Мелкие плотные частицы ЛПНП легко проникают в сосудистую стенку из-за малых размеров. Они в большей степени

подвержены перекисному окислению, способны задерживаться в сосудистой стенке, приводить к дисфункции эндотелия, повышать активность тромбоцитов за счет увеличения функции тромбоксана. Кроме того, мпЛПНП не связываются с рецепторами печени, следовательно, не выводятся из кровотока, приводя к атерогенезу. Они ассоциируются с более чем трехкратным увеличением риска развития ишемической болезни сердца<sup>11</sup>.

Установлено, что через 12 недель лечения в группе препарата Суглат® было достигнуто статистически более значимое снижение уровня холестерина ЛПНП, в том числе мелких плотных частиц, по сравнению с контрольной группой – 4,3 и -1,3 против +9,7 и +2,8 мг/дл соответственно<sup>12</sup>.

Суглат® у пациентов с СД 2 типа оказывает положительное влияние на липидный профиль крови<sup>12</sup>. Он воздействует на все компоненты атерогенной дислипидемии: повышает уровень ЛПВП, снижает концентрацию мпЛПНП и триглицеридов<sup>12–14</sup>.

Несомненным достоинством препарата Суглат® является положительное влияние на артериальное давление. Суглат® в виде монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами способство-

<sup>8</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>9</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>10</sup> Kashiwagi A., Akiyama N., Shiga T., et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to a sulfonylurea in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results of the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III EMIT study. *Diabetol. Int.* 2015; 6 (2): 125–138.

<sup>11</sup> Reaven G.M., Chen Y.D., Jeppesen J., et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J. Clin. Invest.* 1993; 92 (1): 141–146.

<sup>12</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>13</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>14</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.





## Сателлитный симпозиум компании Astellas

вал снижению артериального давления<sup>2, 3, 10, 15, 16</sup>.

Суглат® также обладает нефропротективным эффектом. Так, препарат значительно уменьшал экскрецию альбумина с мочой у пациентов с диабетической нефропатией без снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) в течение двух лет<sup>17, 18</sup>. На фоне терапии ипраглифлозином уровень HbA1c снизился у всех пациентов с СД 2 типа, включая тех, у кого была нарушена функция почек. У больных СД 2 типа и диабетической нефропатией ипраглифлозин уменьшал альбуминурию на 60% без ухудшения функции почек<sup>17</sup>.

Суглат® характеризуется приемлемым профилем сердечно-сосудистой безопасности.

В клинических исследованиях фаз II и III относительный риск (ОР) больших сердечно-со-

В 2019 г. ипраглифлозин (препарат Суглат®) был одобрен Минздравом России для терапии взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. С 2019 г. он включен в Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом, а с 2021 г. – в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

судистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE) при применении препарата Суглат® составил 0,41 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,15–1,01, что соответствует критериям долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности и не требует отдельного клинического исследования. В исследовании STELLA-LONG TERM в группе ипраглифлозина частота сердечно-сосудистых событий составила 0,21%, MACE (сердечно-сосудистая смерть, не-

фатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) – 0,15%, MACE плюс нестабильной стенокардии – 0,18%, инфаркта миокарда – 0,05%, инсульта, в том числе транзиторной ишемической атаки, – 0,11%, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – 0,01%, фибрилляции предсердий – 0,01%<sup>19</sup>.

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

### Анемия при хронической болезни почек: новый взгляд на проблему коморбидности пациента с сахарным диабетом 2 типа

Как отметил Гагик Радикович ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, исполняющий обязанности заместителя директора Института диабета, сахарный диабет с полным правом можно рассматривать как модель коморбидности, поскольку трудно найти пациента с диабетом без сопутствующих заболеваний. В качестве подтверждения сказанному он привел клинический случай.

Пациент 58 лет, страдает СД 2 типа в течение 16 лет. Уровень HbA1c – 9,2%. Физическая активность ограничена из-за существующего в течение трех лет раневого дефекта и деформации стопы, связанной с диабетической нейроостеоартропатией. Частая смена антибиотикотерапии обусловлена развитием мультирезистентной флоры. Вторичная резистентность связана с хронической инфекцией и длительным течением раневого процесса. Пациент страдает хронической депрессией. Суточная доза инсули-



Профессор, д.м.н.  
Г.Р. Галстян

на составляет 2 ЕД/кг массы тела. У пациента также имеют место ишемическая болезнь сердца с клинически значимым стенозом

<sup>15</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>16</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>17</sup> Ito D., Inoue K., Sumita T., et al. Long-term effects of ipragliflozin on diabetic nephropathy and blood pressure in patients with type 2 diabetes: 104-week follow-up of an open-label study. *J. Clin. Med. Res.* 2018; 10 (9): 679–687.

<sup>18</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.* 2021; 12 (2): 181–196.

<sup>19</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.



(70–75% на границе проксимальной и средней трети передней межжелудочковой артерии) и окклюзией средней трети правой коронарной артерии, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность третьего функционального класса (ФК 3) с фракцией выброса 28%, хроническая болезнь почек с протеинурией (рСКФ – 48 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). У больного диагностирована выраженная анемия (гемоглобин (Hb) – 86 г/л), признаки хронического воспаления (С-реактивный белок – 128 мг/л, скорость оседания эритроцитов – 98 мм/ч). Больному показана реконструктивная операция на стопе. Из-за высокого риска сердечно-сосудистой смерти и низкого уровня гемоглобина лечение пришлось начать с восстановления кровотока в коронарных артериях и коррекции анемии. Анемия – частое осложнение хронической болезни почек. Риск ее развития возрастает по мере снижения СКФ. В исследовании с участием 2015 больных СД 1 и 2 типов была показана четкая связь между снижением СКФ и частотой развития анемии, которая достигала 80–81% при хронической болезни почек четвертой стадии<sup>20</sup>. Выраженность анемии отражает риск развития хронической болезни почек и влияет на ее дальнейшее прогрессирование<sup>21–23</sup>. В исследовании ARIC, включившем 14 971 участника, показано, что анемия удваивает риск смерти

от любых причин, ассоциированных со сниженной функцией почек<sup>24</sup>. ОР смерти от всех причин, связанных с умеренно выраженной дисфункцией почек, по сравнению с таковым у лиц с нормальной функцией почек составил 1,7 (95% ДИ 1,3–2,2) при отсутствии анемии и 3,5 (95% ДИ 2,4–5,1) при ее наличии.

Согласно оценкам экспертов, распространенность анемии у лиц, находящихся на диализе, достигает 93%<sup>25</sup>. Факторы, которые способствуют развитию анемии при хронической болезни почек, представлены воспалением, дефицитом эритропоэтина и железа.

Каков вклад эндокринолога в улучшение диагностики и лечения анемии?

По словам профессора Г.Р. Галстяна, в Алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом 2021 г. обозначены требования к диагностике анемии<sup>26</sup>. В частности, у лиц с хронической болезнью почек первой и третьей стадий рекомендовано определять уровень гемоглобина один раз в год, а при его снижении – уровни железа, ферритина сыворотки, насыщения трансферрина железом. При третьей стадии хронической болезни почек частота измерений гемоглобина составляет один раз в шесть месяцев, при четвертой – один раз в три месяца. Важно оценивать уровень гемоглобина при назначении лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа.

У мужчин диагностическим критерием анемии является уровень Hb менее 130 г/л, у женщин – менее 120 г/л.

Пациентам на додиализных стадиях хронической болезни почек при Hb менее 100 г/л для коррекции анемии назначают эритропоэтин-стимулирующие средства (ЭСС). У пациентов на диализе терапия ЭСС направлена на предотвращение снижения Hb менее 90–100 г/л. В ряде случаев для улучшения качества жизни такая терапия может быть начата при уровне Hb более 100 г/л.

Традиционными методами лечения анемии при хронической болезни почек являются препараты железа, эритропоэз-стимулирующие средства и гемотрансфузии. Однако у пациентов с СД применение большинства из них ограничено из-за наличия хронического воспаления, повышения уровня гепсидина, который играет ключевую роль в транспортировке железа. Нарушение всасывания препаратов железа *per os* предполагает необходимость их введения с помощью внутривенных инфузий в условиях стационара, что может быть чревато повышением риска инфекций.

Другим значимым ограничением применения традиционных методов лечения анемии у пациентов с СД является наличие резистентности к эритропоэтину, что существенно снижает эффективность терапии<sup>27, 28</sup>. Преодоление рези-

<sup>20</sup> Мартынов С.А., Шестакова М.В., Шилов Е.В. и др. Распространенность анемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с поражением почек. Сахарный диабет. 2017; 20 (5): 318–328.

<sup>21</sup> Mohanram A., Zhang Z., Shahinfar S., et al. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. Kidney Int. 2004; 66 (3): 1131–1138.

<sup>22</sup> Cană-Ruiu D., Moța E., Istrate N., et al. Renal anemia – risk factor for chronic kidney disease. Curr. Health Sci. J. 2013; 39 (4): 214–217.

<sup>23</sup> Kovesdy C.P., Trivedi B.K., Kalantar-Zadeh K., Anderson J.E. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. Kidney Int. 2006; 69 (3): 560–564.

<sup>24</sup> Astor B.C., Coresh J., Heiss G., et al. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am. Heart J. 2006; 151 (2): 492–500.

<sup>25</sup> Evans M., Bower H., Cockburn E., et al. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. Clin. Kidney J. 2020; 13 (5): 821–827.

<sup>26</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2021; 24 (15): 1–148.

<sup>27</sup> KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. Suppl. 2012; 2 (4): 279–335.

<sup>28</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.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

стенности за счет увеличения доз железа и ЭСС может индуцировать нежелательные явления, в частности тромбоэмболические осложнения.

Такая потребность способствовала разработке новых препаратов для лечения анемии.

Ретроспективное исследование в отношении 99 294 пациентов на гемодиализе, наблюдавшихся в диализных центрах и стратифицированных по высоте проживания над уровнем моря, показало, что большая высота над уровнем моря связана с более высоким уровнем Hb и более низкой смертностью, а также со сниженной потребностью в ЭСС и внутривенном введении препаратов железа<sup>29</sup>. Следовательно, дефицит кислорода является естественным фактором, который стимулирует эндогенные возможности организма к эритропоэзу.

Описание механизма клеточного ответа на гипоксию и роли индуцируемого гипоксией фактора (HIF), за которое У. Калин, Г. Семенца и П. Рэтклиф получили Нобелевскую премию в 2019 г., стало ключевым моментом для разработки инновационных подходов к лечению целого спектра заболеваний, в том числе анемии.

Активация HIF происходит при снижении уровня кислорода<sup>28, 30</sup>. Основной молекулярный механизм обнаружения парциального давления кислорода или гипоксии в клетках обуславливают

HIF-пролилгидроксилазы (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.

Роксадустат (препарат Эврензо) стал первым пероральным ингибитором HIF-PH, одобренным для лечения анемии.

Эврензо ингибирует HIF-PH и предотвращает деградацию HIF- $\alpha$ , тем самым имитируя ответ организма на снижение уровня кислорода<sup>28, 31</sup>. Препарат через активацию пути HIF запускает скоординированный эритропоэтический ответ: увеличивает выработку двухвалентного транспортера железа 1 (DMT-1), снижается выработка гепсидина, увеличивается количество рецепторов трансферрина, рецепторов эритропоэтина, синтез эритропоэтина. Через активацию пути HIF он повышает доступность железа и стимулирует эритропоэз<sup>32</sup>.

Таким образом, через 30 лет после внедрения ЭСС в арсенале врачей появился препарат нового класса для лечения анемии при хронической болезни почек – Эврензо.

Препарат имеет опыт применения с 2018 г., когда он впервые был одобрен в Китае и Японии. На сегодняшний день Эврензо уже одобрен более чем в 40 странах мира, включая Россию, где он доступен для пациентов с октября 2022 г.

Эффективность и безопасность роксадустата (препарата Эврензо) оценивали у недиализных пациентов, а также у находившихся на инцидентном диализе или стабильном диализе в целом ряде исследований фазы III.

В исследованиях APLS, ANDES, OLYMPUS препарат Эврензо продемонстрировал эффективность в отношении достижения и поддержания целевого уровня Hb у недиализных пациентов в дозе, которая оставалась стабильной в течение двух лет<sup>33</sup>. В отличие от получавших плацебо у недиализных пациентов, получавших препарат Эврензо, наблюдалось повышение среднего уровня Hb, сохранявшееся с течением времени.

В исследовании DOLOMITES у недиализных пациентов доказана сопоставимая эффективность в отношении достижения и поддержания целевого уровня Hb у Эврензо и дарбэпоэтина  $\alpha$ <sup>34</sup>.

Роксадустат (Эврензо) обладает способностью не только влиять на эритропоэз, но и снижать уровень выработки гепсидина, что повышает всасывание железа в кишечнике и доступность железа для клеточных структур в целом. Установлено, что Эврензо уменьшал уровень гепсидина, что приводило к повышению доступности железа при меньшем использовании внутривенного введения препаратов железа по сравнению с ЭСС<sup>35</sup>.

Согласно результатам исследования DOLOMITES, Эврензо под-

<sup>29</sup> Sibbel S., Maroni B.J., Brunelli S.M. The effect of altitude on erythropoiesis-stimulating agent dose, hemoglobin level, and mortality in hemodialysis patients. *J. Nephrol.* 2017; 30 (6): 821–829.

<sup>30</sup> Schofield C.J., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004; 5 (5): 343–354.

<sup>31</sup> Su K., Li Z., Yu Y., Zhang X. The prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat: paradigm in drug discovery and prospects for clinical application beyond anemia. *Drug Discov. Today.* 2020; 25 (7): 1262–1269.

<sup>32</sup> Besarab A., Chernyavskaya E., Motylev I., et al. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27 (4): 1225–1233.

<sup>33</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.

<sup>34</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>35</sup> Provenzano R., Szczech L., Leong R., et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD: pooled results of three randomized clinical trials. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 16 (8): 1190–1200.



держивал уровень железа при значимо меньшем использовании внутривенного введения препаратов железа по сравнению с ЭСС у пациентов с хронической болезнью почек на диализе. Эврензо также снижал потребность во внутривенных препаратах железа по сравнению с ЭСС у пациентов на инцидентном диализе<sup>34,35</sup>.

Преимуществом препарата Эврензо является стабильность и длительность действия.

Препарат Эврензо поддерживал стабильный уровень Hb без повышения его дозы в течение двух лет у пациентов на стабильном диализе<sup>36</sup>. Целевые уровни Hb были достигнуты при стабильной дозе Эврензо по сравнению с увеличением дозы ЭСС.

Необходимо также помнить, что повышение уровня гемоглобина сверх целевых значений ассоциируется с дополнительными тромболитическими нежелательными явлениями. Поэтому текущая цель лечения, рекомендованная руководствами и инструкциями по применению, состоит не в достижении физиологически нормального диапазона Hb, а скорее в достижении уровня менее 12 г/дл. Профиль сердечно-сосудистой безопасности Эврензо оценивался по MACE (инфаркт миокарда, инсульт, общая смертность), MACE плюс застойная сердечная недостаточность или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, и смерти от любых причин (СЛП). Безопасность Эврензо была сопоставима с безопасностью ЭСС в достижении MACE, MACE плюс застойная сердечная недостаточность или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, и СЛП независимо от диализного статуса пациентов<sup>37</sup>.

Вряде исследований (DOLOMITES, HIMALAIAS, ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES) была продемонстрирована способность Эврензо достоверно более значимо снижать уровень ЛПНП, чем ЭСС. В исследовании DOLOMITES уровень ЛПНП у недиализных пациентов в группе Эврензо уменьшился на 13,8 мг/дл, в то время как в группе дарбэпоэтина α повысился на 1,6 мг/дл. В исследованиях HIMALAIAS, ROCKIES, SIERRAS у находившихся менее четырех месяцев на диализе изменение уровня ЛПНП на фоне терапии препаратом Эврензо составило -23,6 против -6,1 мг/дл на фоне приема ЭСС. В исследованиях ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES у пациентов, находившихся на диализе более четырех месяцев, уровень ЛПНП при применении Эврензо и ЭСС снизился на 15,8 и 1,4 мг/дл соответственно.

Анализ результатов трех исследований фазы II, в которых приняли участие недиализные пациенты и пациенты, находившиеся на диализе, показал отсутствие различий в частоте новых или прогрессирующих кровоизлияний в сетчатку у получавших Эврензо или ЭСС<sup>38</sup>. «Это немаловажный аспект для определенных категорий больных, имеющих продвинутые стадии диабетической ретинопатии», – уточнил профессор Г.Р. Галстян.

Эврензо – первый ингибитор HIF-PH, зарегистрированный в России<sup>39</sup>. Препарат доступен в пяти дозах – 20, 50, 70, 100 и 150 мг.

На сегодняшний день стартовая доза для большинства пациентов составляет 70 мг. Упаковка рассчитана на 28 дней.

Препарат Эврензо следует принимать три раза в неделю, при этом дни приема не должны идти

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

Эврензо принимают внутрь независимо от приема пищи. Как правило, пациент стартует с дозы 70 мг и проходит регулярный мониторинг уровня Hb. При увеличении Hb в месяц на 10 г/л и более необходимо снизить дозу на один шаг вниз, то есть до 50 мг. Если получающему самую низкую дозу (20 мг три раза в неделю) требуется ее снижение, сокращается частота приема препарата до двух раз, а иногда и до одного раза в неделю. Таким образом, пациент проходит стадию коррекции и при достижении целевых уровней Hb переходит на поддерживающую дозу Эврензо.

Имитируя естественную реакцию организма на гипоксию, Эврензо (роксадустат) запускает скоординированный эритропоэтический ответ. На фоне терапии препаратом Эврензо наблюдается снижение уровня гепсидина, частоты внутривенного введения препаратов железа и проведения спасающей терапии. Эврензо не повышает риск развития сердечно-сосудистых событий и смерти и сопоставим с ЭСС по большинству оцененных критериев безопасности.

По мнению профессора Г.Р. Галстяна, столь хорошо изученный препарат может быть рекомендован для лечения анемии при хронической болезни почек у лиц с СД 2 типа. Учитывая все преимущества препарата Эврензо, его могут использовать в своей практике не только нефрологи, но и эндокринологи, которые ведут таких пациентов. ☺

<sup>36</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>37</sup> European Medicines Agency. EVRENZO. Assessment Report, 2021.

<sup>38</sup> Sepah Y.J., Nguyen Q.D., Yamaguchi Y, et al. Two phase 3 studies on ophthalmologic effects of roxadustat versus darbepoetin sulfate. *Kidney Int. Rep.* 2022; 7 (4): 763–775.

<sup>39</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврензо. РУ. ЛП. 007968.



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!**





# 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>

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



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



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале [umedp.ru](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



# Глибомет®

● Глибенкламид 2,5 мг ● Метформин 400 мг

**Фиксированная  
комбинация – уверенный  
шаг навстречу комплаентности<sup>1\*</sup>**

**Торговое наименование препарата:** Глибомет®. **Показания.** Сахарный диабет 2 типа у взрослых: при неэффективности диетотерапии, физических упражнений и предшествующей терапии метформином или производными сульфонилмочевин; для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и производными сульфонилмочевин) у пациентов со стабильным и адекватным гликемическим контролем. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевин и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; лактоацидоз (в том числе в анамнезе); клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к тканевой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при острой или хронической диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания, шок; печеночная недостаточность; острая алкогольная интоксикация, алкоголизм; порфирия; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной популяции пациентов); одновременный прием миконазола; одновременное применение с бозентаном; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; применение в течение менее 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата Глибомет®, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом, прежде всего, в соответствии с состоянием углеводного обмена пациента, в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Как правило, начальная доза составляет 1-3 таблетки в сутки во время приема пищи. Постепенный подбор дозы рекомендуется до достижения устойчивой нормализации концентрации глюкозы в плазме крови. Максимальная суточная доза - 6 таблеток препарата Глибомет®. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °С. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Подробная информация** содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Глибомет® П N012183/01-251022 Информация для специалистов здравоохранения.

**BERLIN-CHEMIE  
МЕНАРИНИ**

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>

1. Melikian C, White T.J, Vanderplas A, Dezi CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. Clin Ther. 2002 Mar;24(3):460-7. doi:10.1016/s0149-2918(02)85047-0. PMID: 11952025.

\* При переходе с монотерапии (метформин или глибенкламид) или комбинированной терапии (метформин+глибенкламид) на прием фиксированной комбинации «глибенкламид+метформин»