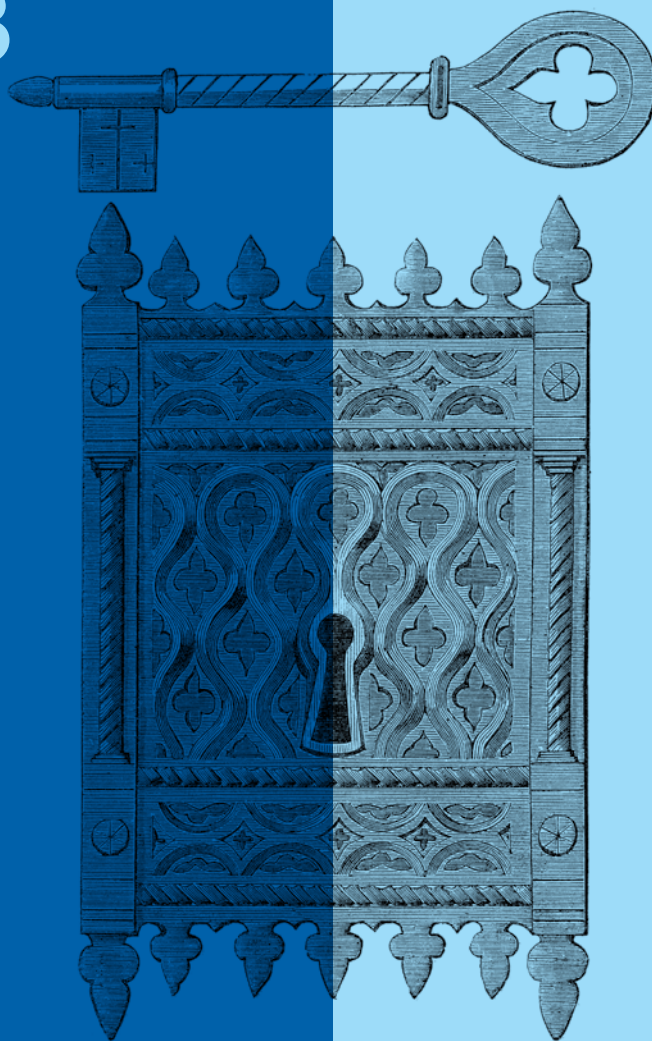


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

1

ТОМ 19
2023

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №1

Возможность использования инсулина деглудек у беременных с сахарным диабетом 1 типа

6

Анализ сердечно-сосудистой безопасности производных сульфонилмочевины

32

Роль современных технологий в управлении гликемией у пациентов с сахарным диабетом: фокус на непрерывное мониторирование

48



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

XIX московский городской
съезд эндокринологов

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ 2023

31 марта – 2 апреля

здание правительства Москвы, Новый Арбат, 36



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



Московская
ассоциация
эндокринологов



В ПРОГРАММЕ

- Инновационные схемы лечения пациентов с эндокринными патологиями
- Новые возможности профилактики развития эндокринных патологий и их осложнений
- Современные клинические рекомендации
- Междисциплинарное взаимодействие
- Вопросы организации работы эндокринологической службы

ПРИГЛАШАЕМ

Эндокринологов, терапевтов, кардиологов,
нефрологов, гематологов, хирургов и врачей
других специальностей

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
на сайте endo.moscow



ОРГАНИЗАТОР

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

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

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

E-mail: info@imfd.ru. Сайт: www.imfd.ru



Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 1.
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 1.
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.М. КУРБАЧЕВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Т.П. МАРКОВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА, Р.М. ФАЙЗУЛЛИНА

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, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА

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.M. KURBACHEVA, O.I. LETYAEVA,
T.P. MARKOVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA, R.M. FAYZULLINA

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, E.A. SABELNIKOVA

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. КАМЧАТНОВ,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. 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, 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

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Клинические исследования

А.В. ТИСЕЛЬКО, М.И. ЯРМОЛИНСКАЯ
Доказанная эффективность и безопасность применения
инсулина деглудек при лечении сахарного диабета 1 типа
у беременных 6

И.Н. БАРЫКИНА, Е.А. ПОПОВА, А.С. САЛАСЮК,
В.О. ЛУТОВА, А.А. ВАЧУГОВА
Влияние самоконтроля на течение и исходы
гестационного сахарного диабета 18

И.И. ТЕЛЬТЕВСКАЯ, С.В. ИВАНОВА, Е.Н. ЮЩУК,
А.М. МКРТУМЯН, И.В. МЕЛЕХИНА, Е.Ю. ТРУШ
Контроль основных факторов сердечно-сосудистого риска
у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
и синдромом диабетической стопы 26

Клиническая эффективность

Е.В. ИВАННИКОВА, Е.Н. ДУДИНСКАЯ
Гликлазид МВ: доказанная эффективность и безопасность 32

Лекции для врачей

О.А. ШАВЛОВСКАЯ, И.А. БОКОВА
Эффективность витаминов группы В при разных
нозологических формах 40

Медицинский форум

Эволюция подходов к управлению глюкозой
у пациентов с сахарным диабетом 48

Contents

Clinical Studies

A.V. TISELKO, M.I. YARMOLINSKAYA
Proven Efficacy and Safety of Insulin Degludec
in the Treatment of Type 1 Diabetes
in Pregnant Women

I.N. BARYKINA, E.A. POPOVA, A.S. SALASYUK,
V.O. LUTOVA, A.A. VACHUGOVA
The Influence of Self-Control on the Course
and Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus

I.I. TELTEVSKAIA, S.V. IVANOVA, E.N. YUSHCHUK,
A.M. MKRTUMYAN, I.V. MELEHINA, E.Yu. TRUSH
Control of Major Cardiovascular Risk Factors
in Patients with Type 2 Diabetes
and Diabetic Foot Syndrome

Clinical Efficacy

E.V. IVANNIKOVA, E.N. DUDINSKAYA
Gliclazide MV: Proven Efficacy and Safety

Clinical Lectures

O.A. SHAVLOVSKAYA, I.A. BOKOVA
Vitamins B Effectiveness in Different
Nosological Forms

Medical Forum

The Evolution of Approaches to Glucose Management
in Patients with Diabetes Mellitus

II ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

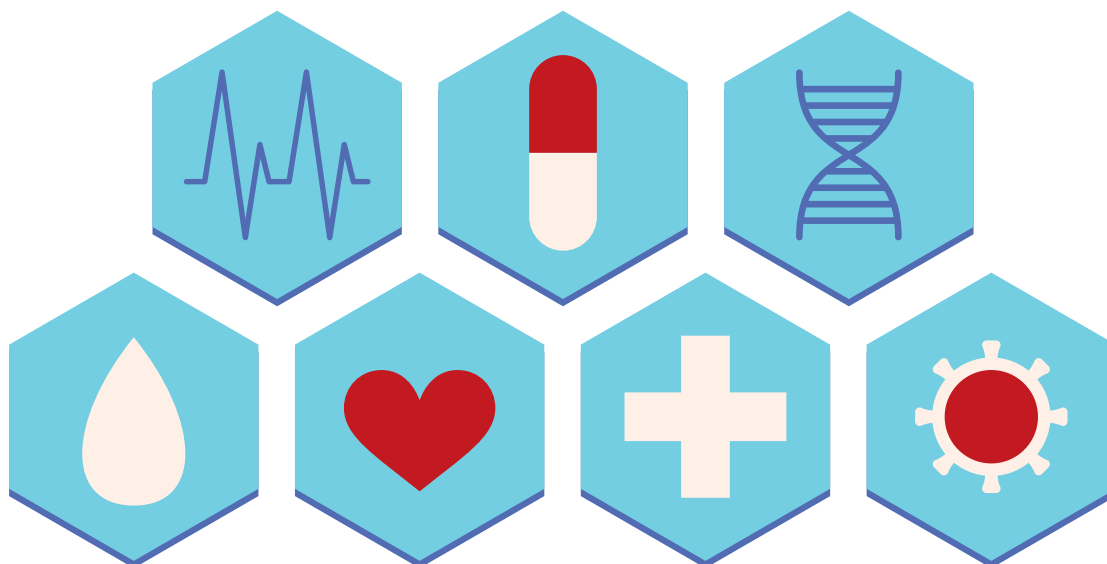
ЦИФРОВАЯ МЕДИЦИНА'23

23 марта 2023 года, Москва

Ключевые задачи и развитие потенциала рынка цифровой медицины в России.

Медицина будущего: какие технологические решения будут особенно востребованы и чего хотят современные пациенты?

Вызовы современной цифровой медицины: сервис, управление, клиентоцентричный подход.



Центр конференций "Сегодня" +7 983 620 17 88 cc@eventtoday.biz

Скидка при регистрации 50% по промокоду **РУССОФТ**

www.eventtoday.biz



¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Доказанная эффективность и безопасность применения инсулина деглудек при лечении сахарного диабета 1 типа у беременных*

А.В. Тиселько, д.м.н.¹, М.И. Ярмолинская, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Алена Викторовна Тиселько, alenadoc@mail.ru

Для цитирования: Тиселько А.В., Ярмолинская М.И. Доказанная эффективность и безопасность применения инсулина деглудек при лечении сахарного диабета 1 типа у беременных. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (1): 6–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-1-6-16

Сахарный диабет (СД) остается заболеванием, определяющим высокую частоту акушерских и перинатальных осложнений. Достижение физиологических значений гликемии как основного условия благополучного течения и исходов беременности у женщин с СД до настоящего времени остается трудной задачей. Для улучшения качества лечения больных СД 1 типа уже более 30 лет используется метод базис-болюсной инсулинотерапии. Поэтому появление новых эффективных и безопасных инсулинов крайне важно для улучшения исходов беременности у пациенток с СД. Инсулин деглудек представляет собой аналог базального инсулина нового поколения с улучшенным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилями по сравнению с аналогами базальных инсулинов предыдущего поколения, однако данных о его применении во время беременности было недостаточно. В статье представлены данные открытого международного рандомизированного контролируемого исследования ЕХРЕСТ не меньшей эффективности использования инсулина деглудек во время беременности, которое проходило в 14 странах в 56 исследовательских центрах, восемь из них – российских. Из 225 женщин с СД 1 типа, принявших участие в исследовании, 67 были из России. В исследовании ЕХРЕСТ сравнивали эффективность и безопасность инсулина деглудек с инсулином детемир (оба в комбинации с инсулином аспарт) у беременных с СД 1 типа. Препаратом сравнения был выбран инсулин детемир, поскольку это первый аналог базального инсулина, одобренный к применению во время беременности и наиболее часто рекомендуемый в качестве препарата первой линии при выборе инсулина длительного действия для лечения СД у беременных.

Материал и методы. В исследование были включены женщины старше 18 лет с СД 1 типа, срок гестации у которых составлял от 8 (+0 дней) до 13 (+6 дней) недель и которые только планировали беременность. Участниц исследования (1:1) рандомизировали с помощью интерактивной интернет-системы для применения инсулина деглудек в дозе 100 ЕД/мл один раз в день или инсулина детемир в дозе 100 ЕД/мл один или два раза в день, при этом оба препарата принимались в комбинации с инсулином аспарт в дозе 100 ЕД/мл. Беременные получали препарат исследования при рандомизации, на протяжении всего периода беременности и до 28 дней после родов (окончания исследования). Женщины, у которых на момент рандомизации беременность не наступила, начали прием препарата исследования до зачатия.

* В журнале «Эффективная фармакотерапия» опубликован расширенный реферат статьи E.R. Mathiesen, A.C. Alibegovic, R. Corcoy et al. Insulin degludec versus insulin detemir, both in combination with insulin aspart, in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes (ЕХРЕСТ): an open-label, multinational, randomised, controlled, non-inferiority trial, подготовленный А.В. Тиселько, д.м.н., ведущим научным сотрудником отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», и М.И. Ярмолинской, профессором РАН, д.м.н., профессором, заведующей отделом гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», профессором кафедры акушерства и гинекологии ФГБНУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». Оригинальная статья опубликована онлайн в Lancet Diabetes Endocrinol. 2023; 11 (2): 86–95; [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00307-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00307-2) и содержит дополнительные материалы.



Первичная конечная точка – последнее запланированное измерение гликированного гемоглобина (HbA1c) перед родами (поле не меньшей эффективности 0,4% для деглудека по сравнению с детемиром). Вторичные конечные точки – эффективность, безопасность для матери и исходы беременности. Первичную конечную точку оценивали у всех рандомизированных женщин, которые были беременны во время исследования. Безопасность – у всех участниц, которые были беременны во время исследования и получили хотя бы одну дозу препарата исследования.

Данное исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT03377699 и в настоящее время завершено.

Результаты. С 22 ноября 2017 г. по 8 ноября 2019 г. из 296 прошедших скрининг 225 женщин были рандомизированы для терапии инсулином деглудек ($n = 111$) или инсулином детемир ($n = 114$). Среднее значение HbA1c на исходном этапе беременности в группе инсулина деглудек составляло 6,6% при стандартном отклонении (SD) 0,6%, в группе инсулина детемир – 6,5% при SD 0,8%. В группе инсулина деглудек среднее значение последнего запланированного перед родами измерения HbA1c составило 6,2% (SD – 0,07%; 45 ммоль/моль), в группе инсулина детемир – 6,3% (SD – 0,07%; 46 ммоль/моль). Расчетная разница между группами лечения -0,11% (95% ДИ -0,31–0,08); -1,2 ммоль/моль (95% ДИ -3,4–0,9); $p < 0,0001$, что подтверждает не меньшую эффективность инсулина деглудек. При использовании инсулина деглудек не было зарегистрировано дополнительных проблем, связанных с безопасностью, по сравнению с применением инсулина детемир.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, беременность, гликированный гемоглобин, инсулин деглудек, преэклампсия, роды, гипогликемия, нежелательные явления

Введение

Отсутствие компенсации углеводного обмена у женщин с сахарным диабетом (СД) 1 типа повышает риск развития осложнений во время беременности, которые могут повлиять на здоровье как матери, так и ребенка [1–4]. Ранее проводившиеся исследования продемонстрировали более высокий риск самопроизвольных выкидышей, врожденных пороков развития, избыточного роста плода, частоты преждевременных родов, преэклампсии и перинатальной смерти у женщин с СД 1 типа по сравнению с основной популяцией [1, 2, 6–8]. Поэтому крайне важно поддерживать концентрацию глюкозы в крови в рекомендуемом целевом диапазоне на этапе планирования и во время беременности, при этом одновременно необходимо снижать риск гипогликемий [9]. В рекомендациях экспертов Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) в качестве целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c) указаны значения менее 6,0% (менее 42 ммоль/моль), если они достижимы без выраженной гипогликемии. Возможности инсулина детемир, аналога базального инсулина, во время беременности хорошо изучены, поэтому препарат получил широкое применение в клинической практике [10–13]. Так, в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) у беременных с СД 1 типа инсулин детемир способствовал улучшению контроля гликемии по сравнению с инсулином НПХ без увеличения риска развития гипогликемии у матери [10]. Международное наблюдательное исследование с участием 1457 беременных с установленным диагнозом сахарного диабета 1 и 2 типов продемонстрировало, что терапия инсулином детемир была сопоставима с те-

рапией другими базальными инсулинами в отношении риска развития гипогликемии у матери, преэклампсии, серьезных врожденных пороков развития, перинатальной или неонатальной смерти и мертворождения [11]. Другие базальные инсулины, например инсулин гларгин в дозе 100 ЕД/мл, хотя и применяются широко, но не оценивались в РКИ при беременности [14]. Тем не менее метаанализ данных не продемонстрировал значимой разницы в эффективности и безопасности исходов для матери или новорожденного между инсулином гларгин в дозе 100 ЕД/мл и инсулином НПХ [15]. Несмотря на сообщения о применении инсулина сверхдлительного действия деглудек во время беременности [16–18], возможности его применения во время беременности официально не изучались. Инсулин деглудек характеризуется улучшенным фармакологическим профилем «время – действие» по сравнению с аналогами базального инсулина предыдущего поколения, такими как детемир, гларгин в дозе 100 ЕД/мл. Пролонгированный и стабильный механизм всасывания инсулина деглудек обуславливает достижение периода полувыведения около 25 часов, плоского профиля действия и предсказуемого сахароснижающего эффекта в течение более 42 часов [19]. У пациентов с СД 1 типа инсулин деглудек обеспечивает большее снижение концентрации глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) и более низкий риск развития ночной гипогликемии по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл [20]. При использовании инсулина деглудек большее количество женщин с СД получают возможность забеременеть, поэтому проведенное РКИ, результаты которого изложены в данной статье, крайне актуально.



Целью данного исследования стало сравнение эффективности и безопасности однократного ежедневного применения инсулина деглудек и однократного или двукратного использования инсулина детемир в комбинации с инсулином аспарт у беременных с СД 1 типа.

Материал и методы

Дизайн и участники исследования

ЕХРЕСТ – открытое международное исследование не меньшей эффективности применения инсулина деглудек по сравнению с эффективностью использования инсулина детемир, оба в комбинации с инсулином аспарт, в параллельных группах с активным контролем и лечением до достижения цели.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено соответствующими этическими комитетами и органами здравоохранения согласно местным правилам.

Перед началом исследования все участники предоставили письменное информированное согласие на участие. Женщины в возрасте 18 лет и старше с диагнозом СД 1 типа как минимум в течение одного года имели право на включение в исследование, если получали многократные ежедневные подкожные инъекции инсулина или продолжительные подкожные инфузии инсулина ≥ 90 дней до скрининга и если уровень HbA1c не превышал 8,0% (≤ 64 ммоль/моль) во время скрининга. Участницы исследования – планировавшие беременность в течение 12 месяцев после рандомизации (были готовы пройти консультирование перед беременностью) либо уже беременные одним живым плодом, гестационный возраст которого составлял от 8 (+0 дней) до 13 (+6 дней) недель, что было подтверждено результатами ультразвукового исследования.

Рандомизация

Пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо инсулина деглудек (100 ЕД/мл) один раз в день, либо инсулина детемир (100 ЕД/мл) один или два раза в день, оба препарата применялись с инсулином аспарт (100 ЕД/мл), вводимым два – четыре раза в день в базис-болюсном режиме. Все препараты вводились подкожно. Был выбран открытый дизайн, поскольку время дозирования в группах лечения было неодинаковым. Рандомизация проводилась на основании наличия беременности, а также возможности продолжать использование устройства для непрерывного мониторинга гликемии, принадлежащего пациентке.

Процедуры

Рандомизированные в группу инсулина деглудек начали лечение в дозе 80% от предыдущей дозы базального инсулина в режиме один раз в сутки, рандомизированные в группу инсулина детемир начали лечение в дозе, эквивалентной предыдущей дозе базального инсулина из расчета один к одному в режиме один или два раза в сутки. Инсулин аспарт применялся в дозе, эквивалентной предыдущей болюсной дозе инсулина в единицах. Пациентки, беременные на момент рандомизации, получали препарат исследования после рандомизации,

в течение всего периода беременности и 28 дней после родов, то есть до окончания исследования. Женщины, которые не были беременны на момент рандомизации, начали принимать препарат исследования до зачатия и получали его на протяжении всей беременности и до 28 дней после родов или до 12 месяцев, до наступления беременности. Не забеременевших в течение 52 недель исключили из исследования.

Во время исследования пациенток еженедельно опрашивали по телефону. Визиты к врачу осуществлялись каждые четыре недели – как во время периода зачатия, так и во время беременности. Время контактов последующего наблюдения – через 28 дней после родов, а также через 7 и 30 дней по окончании лечения или досрочного прекращения участия в исследовании.

Исходы

Основной конечной точкой исследования был уровень последнего запланированного перед родами измерения HbA1c. Данный показатель оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в Био-Рад Лабораториз (Калифорния, США). Дополнительными конечными точками эффективности у матери выбраны доля достигших уровня HbA1c не более 6,0% (≤ 42 ммоль/моль), количество достигших уровня HbA1c не более 6,5% (≤ 48 ммоль/моль) от последнего запланированного до родов значения, последняя запланированная перед родами концентрация ГПН и последняя запланированная перед родами средняя постпрандиальная концентрация уровня глюкозы (ППГ), определяемая как среднее значение измерений концентрации глюкозы, полученное с помощью глюкометра через 90 минут после трех основных приемов пищи и записанное в дневнике наблюдения. Дополнительные конечные точки безопасности для матери – частота эпизодов гипогликемии в течение беременности, охарактеризованных как любые, количество нежелательных явлений, вызванных лечением, в период беременности, преэклампсия при сроке беременности не менее 20 недель, способ родоразрешения, развитие угрожающей зрению ретинопатии, определяемой как пролиферативная ретинопатия или макулопатия относительно исходного уровня лечения, а также относительно исходного уровня беременности до конца визита во время лечения, и изменение массы тела относительно исходного уровня беременности до последнего запланированного визита перед родами. Дополнительные конечные точки беременности и неонатальные конечные точки включали массу тела новорожденного при рождении, преждевременные роды (< 37 полных недель гестации), раннюю потерю плода (< 20 полных недель гестации), перинатальную смерть (внутриутробная смерть в период ≥ 20 полных недель беременности или неонатальная смерть в период < 7 полных дней после родов), неонатальную смерть (смерть младенцев в период ≥ 7 и < 28 полных дней после родов), наличие серьезных отклонений от нормальных показателей, классифицированных в соответствии с Европейскими согласованными действиями в отношении врожденных аномалий [21], жи-



ворожденных младенцев, количество нежелательных явлений у младенцев с момента рождения до окончания наблюдения и неонатальных эпизодов гипогликемии, определяемых как концентрация глюкозы в плазме крови $\leq 1,7$ ммоль/л (31 мг/дл) в течение первых 24 часов после рождения или $\leq 2,5$ ммоль/л (45 мг/дл) в интервале между 24 и 48 часами после рождения. Оценивались также уровни инсулина деглудек в пуповинной крови у живорожденных младенцев, изменение показателей жизненно важных функций у матери по сравнению с исходным уровнем лечения и исходным уровнем беременности, данные физического обследования и лабораторных анализов (общего и биохимического анализов крови), а также дозы базального инсулина относительно исходного уровня беременности и по окончании лечения. Исследовательские ретроспективные статистические сравнения проводились для дополнительных конечных точек безопасности – в отношении преждевременных родов, младенцев с высокой и низкой массой тела для гестационного возраста и гипогликемии новорожденных. Создан независимый комитет по оценке нежелательных явлений для проверки отдельных нежелательных явлений, а именно тяжелая гипогликемия или гипогликемия, зарегистрированная как серьезное нежела-

тельное явление, врожденные аномалии, а также внутриутробная или младенческая смерть, в соответствии с уставом комитета по оценке нежелательных явлений.

Статистика

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения SAS 9.4M5. Для повышения безопасности участников результаты исследований регулярно контролировались независимым комитетом по мониторингу данных.

Результаты

В период с 22 ноября 2017 г. по 8 ноября 2019 г. на предмет соответствия критериям исследования оценены 296 пациенток, 225 из которых были рандомизированы для получения инсулина деглудек ($n = 111$) или инсулина детемир ($n = 114$). Из 225 участниц исследования 188 были беременны. Из них 92 вошли в группу инсулина деглудек, 96 – в группу инсулина детемир. При этом 185 пациенток получили хотя бы одну дозу препарата исследования (инсулин деглудек – 91, инсулин детемир – 94) (рис. 1). Из 188 забеременевших во время исследования только 178 (95%) завершили его. Три женщины в группе инсулина деглудек и семь женщин в группе инсулина детемир выбыли из ис-

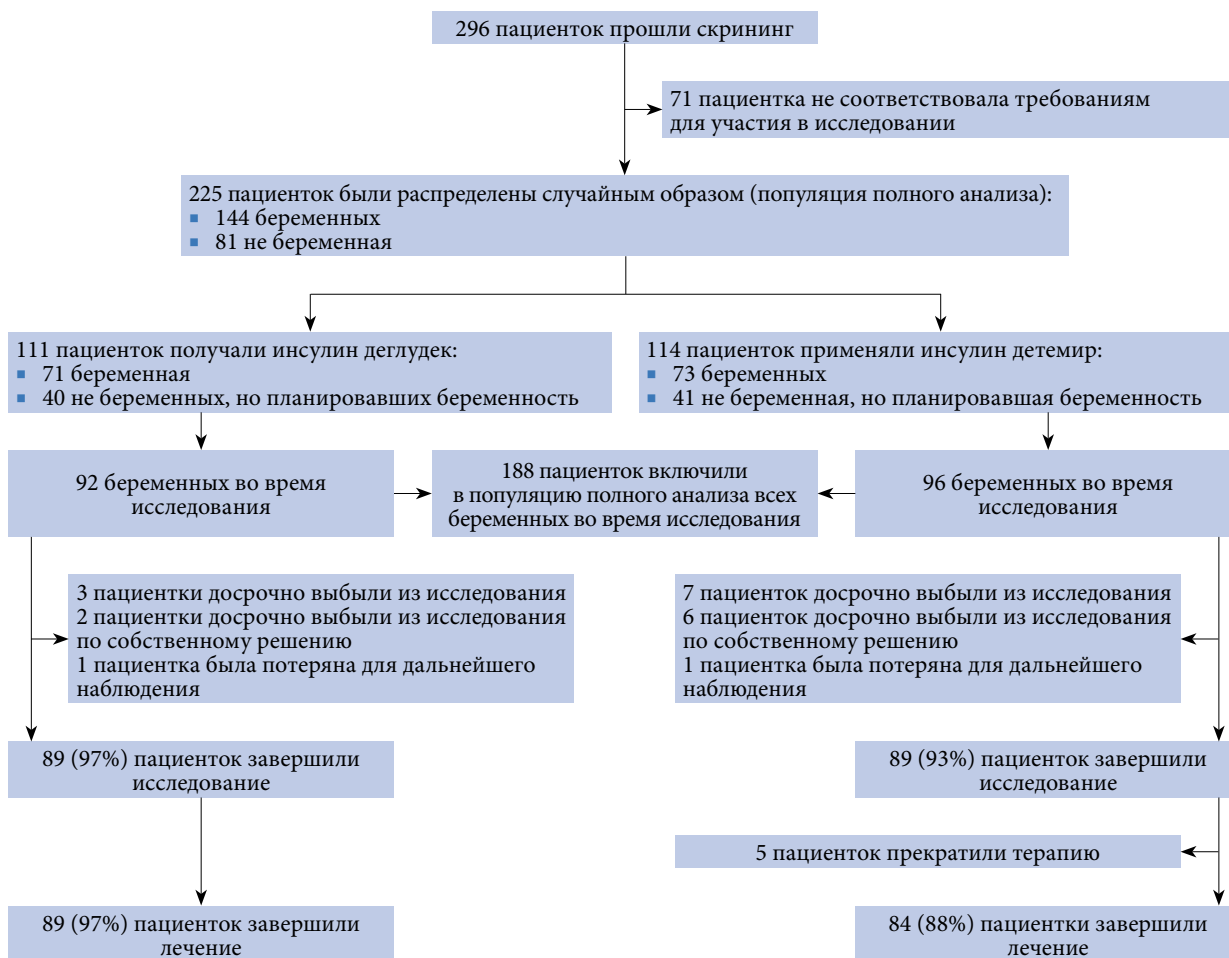


Рис. 1. Дизайн исследования



следования или были потеряны для последующего наблюдения. В связи с пандемией COVID-19 не удалось провести оценку основной конечной точки у двух участниц, а 13 визитов в больницу для 11 участниц заменили на консультирование по телефону.

На момент скрининга из 225 участниц 94 (42%) получали инсулин гларгин (100 ЕД/мл или 300 ЕД/мл), 80 (36%) – инсулин детемир, 32 (14%) – инсулин деглудек, 12 (5%) – инсулин НПХ. Инсулин аспарт получали 143 (64%) пациентки из 225, инсулин лизпро – 59 (26%) (табл. 1). Из 225 участниц исследования 179 (80%) не проводили непрерывный мониторинг гликемии. Характеристики участниц на исходном уровне беременности были сходными между группами лечения. Однако в группе инсулина деглудек количество первородящих оказалось больше, чем в группе инсулина детемир, – 51 (55%) из 92 против 44 (46%) из 96 соответственно. Пациент-

ки группы инсулина деглудек имели большую массу тела по сравнению с пациентками группы инсулина детемир – 70,5 и 67,8 кг соответственно.

Гликемический контроль

Уровень HbA1c при последнем запланированном перед родами измерении составлял 6,2% (45 ммоль/моль) у получавших инсулин деглудек и 6,3% (46 ммоль/моль) у принимавших инсулин детемир (стандартное отклонение (SD) – 0,07% для обеих групп лечения). Расчетная разница в лечении в отношении инсулина деглудек vs инсулина – -0,11% при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -0,31–0,08 (-1,2 ммоль/моль (95% ДИ -3,4–0,9)) ($p < 0,0001$), что подтверждает не меньшую эффективность инсулина деглудек, чем инсулина детемир (рис. 2А). Аналогичные результаты получены при анализе чувствительности (см. рис. 2А). Количество участниц,

Таблица 1. Исходные характеристики участниц исследования на этапе планирования беременности и первом пренатальном визите

Показатель	Лечение на исходном уровне (рандомизация)		Беременность на исходном уровне	
	группа инсулина деглудек (n = 111)	группа инсулина детемир (n = 114)	группа инсулина деглудек (n = 92)	группа инсулина детемир (n = 96)
Возраст, лет	31,2 (5,2)	31,1 (5,3)	30,7 (5,1)	30,9 (5,2)
Длительность СД, лет	14,6 (8,3)	14,2 (8,7)	14,2 (8,3)	14,0 (8,5)
HbA1c, %	6,8 (0,7)	6,7 (0,8)	6,6 (0,6)	6,5 (0,8)
HbA1c, ммоль/моль	51 (8)	50 (8)	49 (7)	48 (9)
ГПН, ммоль/л	8,4 (4,1)	8,4 (3,7)	7,2 (3,0)	7,2 (2,6)
Масса тела, кг	69,7 (12,3)	67,4 (12,6)	70,5 (12,7)	67,8 (12,7)
ИМТ, кг/м ²	25,6 (4,3)	25,1 (4,4)	25,8 (4,4)	25,3 (4,5)
Нерожавшие, n (%)	59 (53)	55 (48)	51 (55)	44 (46)
Непрерывный мониторинг глюкозы, n (%)	22 (20)	24 (21)	19 (21)	20 (21)
Базальный инсулин на момент скрининга, n (%):				
▪ инсулин гларгин (100 или 300 ЕД/мл)	48 (43)	46 (40)	40 (43)	38 (40)
▪ инсулин детемир	40 (36)	40 (35)	33 (36)	37 (39)
▪ инсулин деглудек	12 (11)	20 (18)	9 (10)	15 (16)
▪ инсулин НПХ	8 (7)	4 (4)	7 (8)	3 (3)
Болюсный инсулин на момент скрининга*, n (%):				
▪ инсулин аспарт	69 (62)	74 (65)	54 (59)	61 (64)
▪ инсулин лизпро	32 (29)	27 (24)	28 (30)	24 (25)
▪ инсулин глупизин	6 (5)	12 (11)	6 (7)	10 (10)
▪ инсулин человеческий	3 (3)	2 (2)	3 (3)	2 (2)
Акушерский анамнез при скрининге, n (%):				
▪ предшествующие осложнения беременности	49	55	43	47
▪ кесарево сечение	15 (31)	17 (31)	13 (30)	13 (28)
▪ преждевременные роды	8 (16)	6 (11)	7 (16)	5 (11)
▪ смерть в перинатальном периоде	3 (6)	1 (2)	3 (7)	1 (2)
▪ преэклампсия	2 (4)	5 (9)	2 (5)	5 (11)
Сопутствующее заболевание при скрининге, n (%):				
▪ диабетическая ретинопатия	27 (24)	36 (32)	20 (22)	30 (31)
▪ диабетическая нейропатия	18 (16)	22 (19)	13 (14)	16 (17)
▪ диабетическая нефропатия	15 (14)	12 (11)	10 (11)	8 (8)
Заболевание щитовидной железы, n (%):				
▪ гипотиреоз	23 (21)	16 (14)	18 (20)	15 (16)
▪ аутоиммунный тиреоидит	11 (10)	16 (14)	8 (9)	12 (13)
▪ зоб	7 (6)	2 (2)	7 (8)	2 (2)

* Участницы могли получать более одного типа инсулина при скрининге.

Примечание: данные лечения на исходном уровне основаны на данных популяции полного анализа для всех рандомизированных участниц, а исходный уровень беременности основан на данных популяции полного анализа для всех рандомизированных участниц, которые были беременны во время исследования.



у которых при последнем запланированном перед родами измерении HbA1c его уровень составил 6,0% и менее, в группах инсулина деглудек и инсулина детемир достигло 43% (n = 36/92) и 37% (n = 31/96) соответственно, не более 6,5% – 69% (n = 58/92) и 63% (n = 53/96) соответственно. Вероятность достижения этих целевых значений HbA1c статистически не различалась между группами лечения. Так, расчетное отношение шансов (ОШ) для уровня HbA1c ≤ 6,0% составило 1,95 (95% ДИ 0,92–4,17; p = 0,083), для HbA1c < 6,5% – 2,05 (95% ДИ 0,97–4,33; p = 0,062).

Среднее значение уровня HbA1c во время беременности для всех участниц представлено на рис. 2А.

В начале беременности среднее значение ГПН составляло 7,2 ммоль/л (SD – 3,0 ммоль/л) в группе инсулина деглудек и 7,2 ммоль/л (SD – 2,6 ммоль/л) в группе инсулина детемир. Среднее значение последнего запланированного перед родами измерения ГПН составило 6,2 ммоль/л (SD – 2,1 ммоль/л) в группе инсулина деглудек и 6,8 ммоль/л (SD – 2,5 ммоль/л) в группе инсулина детемир. Расчетная разница между группами лечения составила -0,69 (95% ДИ -1,42–0,04), не достигнув статистической значимости (p = 0,065) (рис. 2Б). Показатель ПППГ на исходном уровне беременности был сопоставим в обеих группах лечения – 7,3 ммоль/л (SD – 1,9 ммоль/л) и 7,3 ммоль/л (SD – 2,0 ммоль/л) в группе инсулина деглудек и группе инсулина детемир соответственно. Среднее значение последнего запланированного перед родами измерения ПППГ составило 7,4 ммоль/л (SD – 1,4 ммоль/л) в группе инсулина деглудек и 7,0 ммоль/л (SD – 1,6 ммоль/л) в группе инсулина детемир. Расчетная разница между группами лечения составила -0,44 (95% ДИ -0,13–1,00), не достигнув статистической значимости (p = 0,13) (рис. 2В).

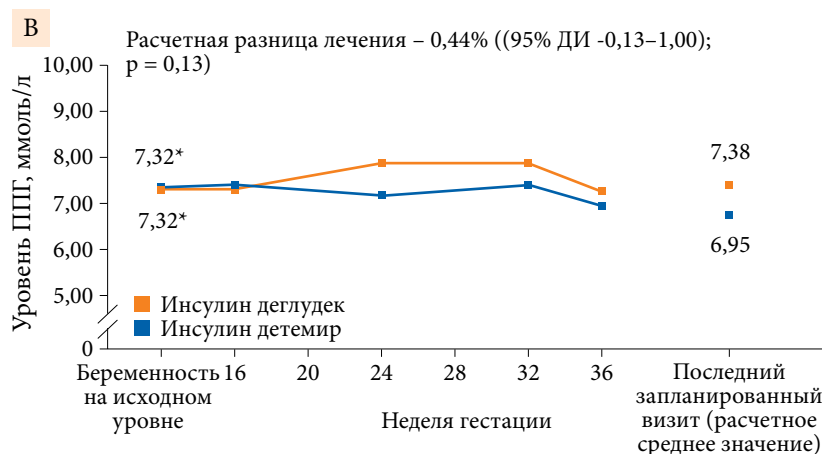
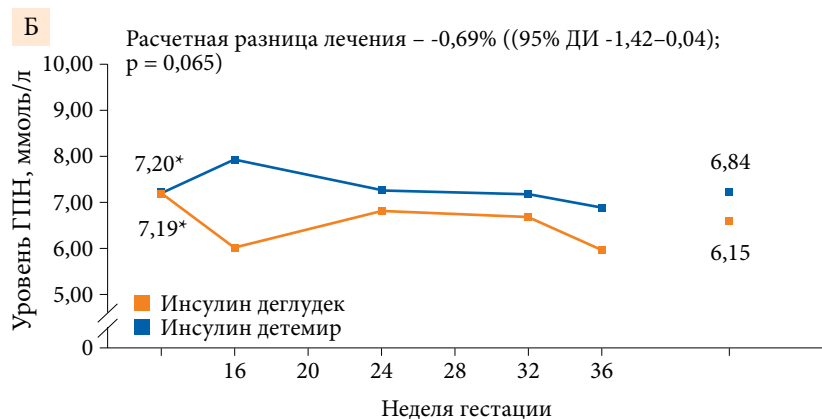
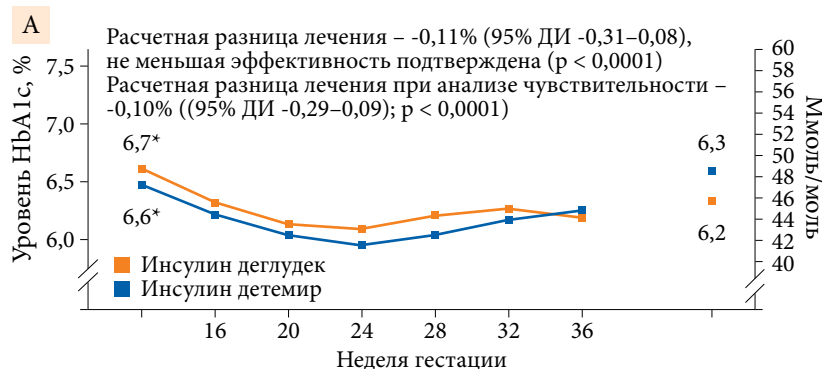
Дозы инсулина

Средние общие суточные дозы инсулина в период беременности постепенно увеличивались в обеих группах. На 36-й неделе беременности средняя суточная доза базального инсулина составила 33,2 ЕД (SD – 22,4 ЕД) в группе инсулина деглудек и 38,3 ЕД (SD – 19,1 ЕД) в группе инсулина детемир (рис. 3А). При этом средняя суточная болюсная доза была сопоставимой между группами лечения – 33,7 ЕД (SD – 23,7 ЕД) и 34,0 ЕД (SD – 25,7 ЕД) в группе инсулина деглудек и группе инсулина детемир соответственно (рис. 3Б).

Безопасность

Данные о материнской безопасности представлены в табл. 2. Анализ основан на данных всех рандомизированных участниц, которые были беременны во время исследования и получили воздействие хотя бы одной дозы препарата исследования.

Частота развития любых гипогликемических событий и ночной гипогликемии в период беременности составила 118,5 в группе инсулина деглудек и 134,0 в группе инсулина детемир без клинически значимой разницы между группами. Так, расчетное отношение рисков (ОР) для любых эпизодов гипогликемии составило 0,97 (95% ДИ 0,74–1,27; p = 0,82), для ночных – 0,90 (95% ДИ 0,60–1,33; p = 0,59) (см. табл. 2). В группе инсулина деглудек зарегистрировали десять эпизодов тяжелой гипогликемии у пяти пациенток, в группе инсулина детемир – три эпизода тяжелой гипогликемии у двух участниц (расчетное ОР – 1,49 (95% ДИ 0,23–9,80); p = 0,68). Комитет по оценке нежелательных явлений выявил восемь эпизодов тяжелой гипогликемии у шести участниц группы инсулина деглудек по сравнению с четырьмя эпизодами у трех участниц группы инсулина детемир.



* Исходные данные до 36 недель беременности: данные о наблюдаемом периоде беременности у участниц исследования, вносимые в статистический анализ.

Примечание: средняя концентрация ПППГ через 90 минут после завтрака, обеда и ужина.

Рис. 2. Уровень HbA1c (А), концентрация ГПН (Б) и средняя концентрация ПППГ (В) в группах лечения



Таблица 2. Показатели течения беременности и родов у участниц исследования

Показатель	Группа инсулина деглудек (n = 91)			Группа инсулина детемир (n = 94)			Сравнение лечения, расчетное скорректированное ОР (95% ДИ) или ОШ (95% ДИ)*
	n (%)	частота события	частота события на пациенто-год воздействия	n (%)	частота события	частота события на пациенто-год воздействия	
Любая гипогликемия	89 (98)	5431	118,5	91 (97)	5982	134,0	ОР 0,97 (0,74–1,27)
Ночная гипогликемия	71 (78)	712	15,5	69 (73)	759	17,0	ОР 0,90 (0,60–1,33)
Тяжелая гипогликемия	5 (5)	10	0,2	2 (2)	3	0,1	ОР 1,49 (0,23–9,80)
Скорректированная частота развития тяжелой гипогликемии	6 (7)	8	–	3 (3)	4	–	–
Нежелательные явления	78 (86)	429	9,4	76 (81)	328	7,3	ОР 1,17 (0,89–1,54)
Серьезные нежелательные явления	38 (42)	57	1,2	32 (34)	42	0,9	ОР 1,22 (0,76–1,95)
Преэклампсия [†]	12 (14)	12	0,3	7 (8)	8	0,2	ОШ 1,86 (0,63–5,48)
Развитие угрожающей зрению ретинопатии [‡]	2 (2)	–	–	2 (2)	–	–	–
Способ родоразрешения:							
■ плановое кесарево сечение	42 (46)	–	–	45 (48)	–	–	–
■ экстренное кесарево сечение [§]	23 (25)	–	–	15 (16)	–	–	–
■ самостоятельные роды	11 (12)	–	–	18 (19)	–	–	–
■ оперативное влагалищное родоразрешение	8 (9)	–	–	9 (10)	–	–	–
■ данные отсутствуют	7 (8)	–	–	7 (7)	–	–	–
Изменение массы тела ^{§§}	12 (5)	–	–	11 (5)	–	–	–

* Ретроспективный анализ.

[†] У женщин при сроке беременности ≥ 20 недель гестации (группа инсулина деглудек – 86 пациенток, группа инсулина детемир – 85 пациенток).

[‡] Расчетное скорректированное ОШ – 1,59 (95% ДИ 0,73–3,44).

[§] От начала беременности до окончания лечения.

^{§§} Среднее значение.

Примечание: «–» – отсутствие информации, относится к случаям ранней потери плода (< 20 недель беременности) или к случаям, когда пациентка не заполнила форму результатов; n – количество женщин с ≥ 1 событием.

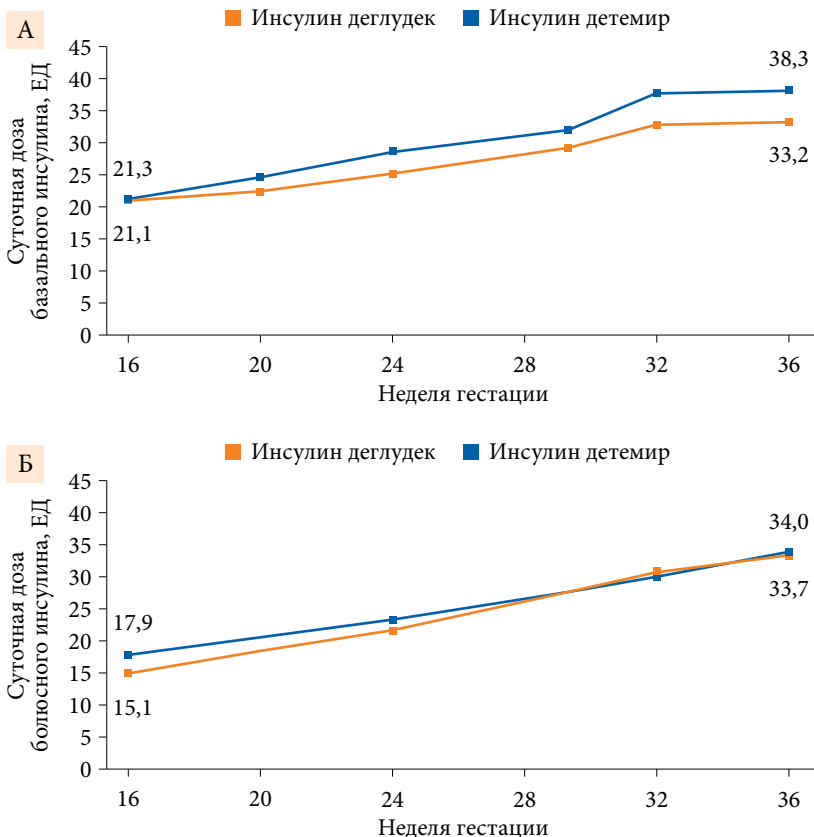


Рис. 3. Средняя суточная доза базального инсулина (А) и средняя суточная доза болюсного инсулина (Б) в группах лечения

Необходимо отметить, что, согласно классификации ADA 2013 г. [22], любая гипогликемия – все эпизоды, возникшие в период беременности, включая тяжелую гипогликемию, подтвержденную симптоматическую гипогликемию, бессимптомную гипогликемию, вероятную симптоматическую гипогликемию и псевдогипогликемию. Для документально подтвержденной симптоматической гипогликемии и бессимптомной гипогликемии концентрация глюкозы в плазме крови должна составлять $\leq 3,1$ ммоль/л. Ночная гипогликемия – любой эпизод, определяемый как указано выше и происходящий между 00:01 и 05:59 включительно. Тяжелая гипогликемия – эпизоды, требующие посторонней помощи для активного введения углеводов, глюкагона или других корректирующих действий. Во время последнего запланированного визита перед родами средняя прибавка веса за период беременности по сравнению с исходным уровнем составила 12,0 кг (SD – 5,0 кг) в группе инсулина деглудек и 10,8 кг (SD – 5,0 кг) в группе инсулина детемир (см. табл. 2). Клинически значимой разницы в отношении нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений между группами лечения не получено. Расчетное ОР для нежелательных явлений – 1,17 (95% ДИ 0,89–1,54), серьезных нежелательных явлений – 1,22 (95% ДИ 0,76–1,95). При этом ни одно нежелательное явление не привело к прекращению участия в исследовании пациенток в группе инсулина деглудек (см. табл. 2). Преэклампсия развилась у 12 и 7 женщин в группе инсулина деглудек и группе инсулина детемир соответственно (расчетное ОШ – 1,86 (95% ДИ 0,63–5,48)) (см. табл. 2).



У двух (2%) женщин в каждой группе к концу лечения развилась угрожающая зрению ретинопатия. Способ родоразрешения был сходным в обеих группах лечения (см. табл. 2).

Данные о состоянии плода и новорожденного представлены в табл. 3. Анализ основан на данных полного анализа всех рандомизированных пациенток, которые были беременны во время исследования.

У всех беременных частота случаев ранней потери плода (< 20 недель гестации) и признанных серьезных аномалий была сходной между группами лечения.

У восьми плодов (новорожденных) в каждой группе лечения зарегистрированы серьезные пороки развития. С учетом того что рандомизацию беременных провели после восьмой недели гестации, а комитет по оценке нежелательных явлений оценил предполагаемые сроки органогенеза, четыре из восьми плодов (новорожденных) с серьезными врожденными пороками развития могли подвергаться воздействию инсулина деглудек во время органогенеза в группе инсулина деглудек, тогда как все восемь плодов (новорожденных) потенциально могли подвергаться воздействию инсулина детемир во время органогенеза в группе инсулина детемир.

Преждевременные роды произошли в 29 (34%) из 86 случаев живорождения в группе инсулина деглудек и 19 (22%) из 85 случаев живорождения в группе инсулина детемир (расчетное ОШ – 1,54 (95% ДИ 0,75–3,15)). Из 48 случаев преждевременных родов 41 был признан как поздние преждевременные роды (34–37 недель), 7 – как преждевременные роды (30–34 недели) (см. табл. 3).

Новорожденных девочек было 49% (n = 42/92) в группе инсулина деглудек и 38% (n = 32/96) в группе инсулина детемир.

Средняя масса тела новорожденных при рождении составила 3691 (2300–5960) г в группе инсулина деглудек и 3490 (1855–4750) г в группе инсулина детемир. Расчетная разница между группами лечения составила 148 г (95% ДИ –49–345), среднее значение SD массы тела при рождении у всех новорожденных – 1,5 г (для инсулина деглудек – 1,7 г, для инсулина детемир – 1,2 г). Рождение младенцев с высокой массой тела для гестационного возраста зафиксировано в 55 (64%) из 86 случаев живорождения в группе инсулина деглудек и 43 (51%) из 85 случаев живорождения в группе инсулина детемир (расчетное ОР – 1,65 (95% ДИ 0,87–3,15)). Количество новорожденных с низкой массой тела для гестационного возраста было незначительным в обеих группах лечения. Так, в группе инсулина деглудек зафиксирован 1 (1%) случай из 86, в группе инсулина детемир – 3 (4%) из 85 (см. табл. 3).

Новорожденных с неонатальной гипогликемией в течение первых 24 часов после рождения было 20 (23%) из 86 в группе инсулина деглудек и 19 (22%) из 85 в группе инсулина детемир (расчетное ОР – 1,02 (95% ДИ 0,53–1,97)). Таковых в интервале между 24 и 48 часами после рождения в обеих группах лечения было 4 (5%) и 5 (6%) соответственно.

Доля новорожденных с нежелательными явлениями после родов до последнего визита последующего наблюдения составила 63% (n = 54/86) в группе инсулина деглудек и 67% (n = 57/85) в группе инсулина детемир (расчетное ОР – 1,02 (95% ДИ 0,70–1,48)) (см. табл. 3).

Таблица 3. Исходы у плода и новорожденного, n (%)

Показатель	Группа инсулина деглудек	Группа инсулина детемир
<i>Пациентки, беременные одним плодом/младенцем*</i>		
Ранняя потеря беременности (< 20 недель гестации)	5 (5)	7 (7)
Наличие серьезных пороков развития	8 (9)	8 (8)
Живорождение	86 (93)	85 (89)
Не рассмотрено [†]	1 (1)	4 (4)
<i>Пациентки с беременностью ≥ 20 недель[‡]</i>		
Пол младенца женский	42 (49)	32 (38)
Преждевременные роды (< 37 недель гестации) [§]	29 (34)	19 (22)
Поздние преждевременные роды (≤ 34–37 недель гестации)	27 (31)	14 (17)
Ранние преждевременные роды (30–34 недели гестации)	2 (2)	5 (6)
Новорожденные, крупные для срока гестации [§]	55 (64)	43 (51)
Новорожденные, маловесные для срока гестации	1 (1)	3 (4)
Неонатальная гипогликемия (глюкоза в плазме крови ≤ 1,7 ммоль/л (31 мг/дл) в течение первых 24 часов после рождения) [§]	20 (23)	19 (22)
Неонатальная гипогликемия (глюкоза в плазме крови ≤ 2,5 ммоль/л (45 мг/дл) между 24 и 48 часами после рождения)	4 (5)	5 (6)
Нежелательные явления у младенцев после родов [§]	54 (63)	57 (67)

* n = 92 для группы инсулина деглудек, n = 96 для группы инсулина детемир.

[†] Категория нерассмотренных случаев относится к случаям, когда либо родители младенца не дали согласия на обмен информацией после родов, либо пациентку исключили из исследования и не было предоставлено никакой дополнительной информации, либо пациентка не заполнила форму результатов.

[‡] n = 86 для группы инсулина деглудек и n = 85 для группы инсулина детемир.

[§] Ретроспективный анализ, выполненный для сравнения групп лечения с использованием моделей логистической регрессии с учетом лечения, фактора стратификации и региона в качестве категориальных фиксированных эффектов. Расчетное скорректированное ОШ (95% ДИ) или ОР (95% ДИ): преждевременные роды – ОШ 1,54 (0,75–3,15), младенцы, рожденные крупными для гестационного возраста, – ОШ 1,65 (0,87–3,15), неонатальная гипогликемия в течение первых 24 часов после рождения – ОР 1,02 (0,53–1,97), нежелательные явления у младенцев после родов – ОР 1,02 (0,70–1,48).

Примечание: n – число женщин с ≥ 1 событием.



Клинически значимой разницы по сравнению с исходным уровнем беременности и по окончании лечения по показателям жизненно важных функций (средняя частота пульса, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление), данным физикального обследования или клинико-лабораторным параметрам (биохимический и общий анализ крови), оцениваемым во время исследования, не зарегистрировано.

Обсуждение результатов

Данное исследование продемонстрировало, что применение инсулина деглудек у беременных с СД 1 типа характеризуется не меньшей эффективностью в отношении контроля гликемии (изменение показателя HbA1c), чем использование инсулина детемир. При этом дополнительные проблемы, связанные с безопасностью, отсутствовали. Полученные результаты обнадеживают, поскольку инсулин детемир хорошо изучен и считается эффективным препаратом с хорошим профилем безопасности у беременных [10–13]. Инсулины деглудек и детемир способствовали увеличению частоты положительных ответов на лечение, а именно в отношении улучшения показателей HbA1c ($\leq 6,0\%$ и $\leq 6,5\%$), ГПН и ППГ, при этом клинически значимой разницы между группами не получено. Следует отметить, что доверительные интервалы ОШ достижения определенных уровней HbA1c были относительно широкими.

Между группами, получавшими инсулин деглудек и инсулин детемир, наблюдались незначительные различия по частоте всех случаев гипогликемии и других исходов беременности для матери. Некоторые из этих диспропорций могут объясняться большим индексом массы тела (ИМТ) матери до зачатия и более высоким уровнем ППГ во время беременности в группе инсулина деглудек по сравнению с группой инсулина детемир. Тем не менее клинически значимой разницы между группами лечения в отношении развития гипогликемии (любой, ночной или тяжелой) или нежелательных и серьезных нежелательных явлений у пациенток не зарегистрировано. Случаев перинатальной и неонатальной смерти не отмечено.

Между группами лечения результаты в целом были сходными в отношении основных врожденных аномалий, ранней потери плода (до 20 недель), преждевременных родов, гестационного возраста при рождении, массы тела при рождении и неонатальной гипогликемии.

У женщин в группе инсулина деглудек по сравнению с женщинами в группе инсулина детемир отмечена тенденция к повышению риска преждевременных родов, рождения детей, крупных к гестационному возрасту, и преэклампсии. В группе деглудек было больше пациенток с избыточной массой тела и первородящих. Возможно, что переход на другой инсулин на ранних сроках беременности мог повлиять на полученные результаты. Так, пациентки группы инсулина детемир в основном продолжили лечение

инсулином детемир, тогда как пациентки группы инсулина деглудек после включения в исследование перешли на него с другого базального инсулина.

Проведенные ранее небольшие когортные исследования в условиях реальной клинической практики показали сопоставимую распространенность преждевременных родов и рождения детей, крупных для гестационного возраста, при использовании инсулина деглудек и других инсулинов [16, 18]. Для получения дополнительных доказательств в отношении влияния такого лечения на преждевременность родов требуется проведение наблюдательных исследований больших когорт беременных с СД 1 типа.

Результаты исследования ЕХРЕСТ в отношении безопасности лечения в целом согласуются с результатами других РКИ и наблюдательных исследований применения аналогов базального инсулина у беременных с СД 1 типа [10, 11, 16–18].

Частота любых гипогликемий у женщин достигала 110–115 эпизодов, ночных гипогликемий – 18–19 эпизодов в РКИ, оценивавшим исходы у матерей при применении инсулина детемир по сравнению с применением инсулина НПХ [10].

Распространенность преэклампсии варьировалась от 7 до 11% в РКИ, в котором сравнивались перинатальные исходы на фоне лечения инсулином детемир и инсулином НПХ [12], и от 6 до 10% в проспективном наблюдательном сравнительном исследовании инсулина детемир с другими базальными инсулинами [11]. Это согласуется с полученными в данном исследовании значениями в отношении инсулина детемир (8%), но ниже значений в отношении инсулина деглудек (14%). Согласно метаанализу данных исследований, в которых сравнивался инсулин гларгин в дозе 100 ЕД/мл с инсулином НПХ, распространенность преэклампсии достигала примерно 8 и 11% соответственно [15]. В когортном исследовании в условиях реальной клинической практики, в котором приняли участие 67 женщин, распространенность преэклампсии у получавших инсулин деглудек до зачатия составила 10% и была сопоставима с таковой у применявших другие аналоги базального инсулина [18].

Важно отметить, что результаты исследования ЕХРЕСТ в отношении среднего значения HbA1c, полученного в группах лечения, и преобладания новорожденных, крупных к сроку гестации, сходны с результатами исследования КОНЦЕРТТ, в котором оценивали эффективность непрерывного мониторинга глюкозы для контроля углеводного обмена у матерей, а также акушерских и неонатальных исходов беременности у пациенток с СД 1 типа [23].

Предел не меньшей эффективности для уровня HbA1c у матерей был несколько выше рекомендованного экспертами Европейского агентства лекарственных средств – 0,4 против 0,3% [24]. Однако эксперты Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США отметили, что снижение уровня HbA1c на 0,3 или 0,4% можно рассматривать в качестве приемлемого критерия не меньшей эффективности сахароснижающих препаратов [25].



Таким образом, исследование ЕХРЕСТ предоставляет доказательства эффективности и безопасности инсулина деглудек как у беременных, так и у женщин с СД 1 типа, планирующих беременность. У пациенток, планирующих беременность, важно начинать лечение до зачатия, которое должно предполагать междисциплинарный подход для оптимального выбора инсулина [9].

Заключение

Исследование ЕХРЕСТ проводили среди случайно выбранных групп пациенток, которые либо уже были беременными, либо планировали беременность. Результаты исследования свидетельствуют о том, что применение инсулина деглудек или инсулина детемир

в комбинации с инсулином аспарт можно рассматривать в качестве варианта терапии СД во время беременности. Оптимизация дозы может проводиться индивидуально, независимо от того, беременна пациентка на момент начала лечения или нет. При необходимости переход на другой инсулин должен быть осуществлен на этапе планирования беременности для обеспечения оптимального контроля гликемии. У беременных с СД 1 типа инсулин деглудек в комбинации с инсулином аспарт по сравнению с инсулином детемир в комбинации с инсулином аспарт продемонстрировал не только не меньшую эффективность в отношении показателей HbA1c до родов, но и отсутствие проблем, связанных с безопасностью лечения. ☼

Литература

- Jensen D.M., Damm P., Moelsted-Pedersen L., et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care*. 2004; 27 (12): 2819–2823.
- Macintosh M.C., Fleming K.M., Bailey J.A., et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ*. 2006; 333 (7560): 177.
- Damm P., Mersebach H., Råstam J., et al. Poor pregnancy outcome in women with type 1 diabetes is predicted by elevated HbA1c and spikes of high glucose values in the third trimester. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2014; 27 (2): 149–154.
- Persson M., Norman M., Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a large, population-based study. *Diabetes Care*. 2009; 32 (11): 2005–2009.
- Holmes V.A., Young I.S., Patterson C.C., et al. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes Care*. 2011; 34 (8): 1683–1688.
- Casson I.F., Clarke C.A., Howard C.V., et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ*. 1997; 315 (7103): 275–278.
- Platt M.J., Stanisstreet M., Casson I.F., et al. St Vincent's Declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies. *Diabet. Med.* 2002; 19 (3): 216–220.
- Weissgerber T.L., Mudd L.M. Preeclampsia and diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2015; 15 (3): 9.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S232–S243.
- Mathiesen E.R., Hod M., Ivanisevic M., et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35 (10): 2012–2017.
- Mathiesen E.R., Ali N., Alibegovic A.C., et al. Risk of major congenital malformations or perinatal or neonatal death with insulin detemir versus other basal insulins in pregnant women with preexisting diabetes: the real-world EVOLVE study. *Diabetes Care*. 2021; 44 (9): 2069–2077.
- Hod M., Mathiesen E.R., Jovanović L., et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2014; 27 (1): 7–13.
- European Medicines Agency. European public assessment report for Levemir. 2021 // <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/levemir> (accessed Nov 30, 2021).
- European Medicines Agency. European public assessment report for Lantus. 2012 // <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lantus> (accessed Nov 30, 2021).
- Lepercq J., Lin J., Hall G.C., et al. Meta-analysis of maternal and neonatal outcomes associated with the use of insulin glargine versus NPH insulin during pregnancy. *Obstet. Gynecol. Int.* 2012; 2012: 649070.
- Keller M.F., Vestgaard M., Damm P., et al. Treatment with the long-acting insulin analog degludec during pregnancy in women with type 1 diabetes: an observational study of 22 cases. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019; 152: 58–64.
- Bonora B.M., Avogaro A., Fadini G.P. Exposure to insulin degludec during pregnancy: report of a small series and review of the literature. *J. Endocrinol. Invest.* 2019; 42 (3): 345–349.
- Ringholm L., Do N.C., Damm P., Mathiesen E.R. Pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes using insulin degludec. *Acta Diabetol.* 2022; 59 (5): 721–727.
- Heise T., Hövelmann U., Nosek L., et al. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2015; 11 (8): 1193–1201.
- Vora J., Christensen T., Rana A., Bain S.C. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Ther.* 2014; 5 (2): 435–446.



21. EUROCAT European Surveillance of Congenital Anomalies. Guide 1.4 and reference documents. 2018 (last update version 28/12/2018) // https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Full_Guide_1_4_version_28_DEC2018.pdf (accessed April 1, 2021).
22. Seaquist E.R., Anderson J., Childs B., et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013; 36 (5): 1384–1395.
23. Feig D.S., Donovan L.E., Corcoy R., et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 390 (10110): 2347–2359.
24. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf (accessed July 25, 2022).
25. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention: draft guidance. 2008 // <https://www.scribd.com/document/130978896/FDA-Draft-Guidance-DiabetesMellitus-Developing-Drugs-andTherapeutic-Biologics-for-Treatmentand-Prevention> (accessed July 25, 2022).

Proven Efficacy and Safety of Insulin Degludec in the Treatment of Type 1 Diabetes in Pregnant Women

A.V. Tiselko, MD, PhD¹, M.I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Prof.^{1,2}

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Alena V. Tiselko, alenadoc@mail.ru

Diabetes mellitus (DM) remains a disease that determines the high frequency of obstetric and perinatal complications. Achieving the physiological values of glycemia as the main condition for the successful course and outcomes of pregnancy in women with diabetes remains a difficult task to date. To improve the quality of treatment of patients with DM 1 type, the method of basic bolus insulin therapy has been used for more than 30 years. Therefore, the emergence of new effective and safe insulins is extremely important for improving pregnancy outcomes in patients with diabetes.

Insulin degludec is an analogue of basal insulin of the new generation with improved pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles compared to analogues of basal insulins of the previous generation, however, there was insufficient data on its use during pregnancy.

This article presents the results of an open international randomized controlled study of EXPECT no less effective use of insulin degludec during pregnancy, which took place in 14 countries in 56 research centers, 8 of them in Russia. Of the 225 women with DM 1 type who participated in the study, 67 were from Russia.

The EXPECT study compared the efficacy and safety of insulin degludec with insulin detemir (both in combination with insulin aspart) in pregnant women with DM 1 type. Insulin detemir was chosen as a comparison drug, since it is the first basal insulin analog approved for use during pregnancy and most often recommended as a first-line drug when choosing long-acting insulin for the treatment of diabetes in pregnant women.

Material and methods. *The study included women over the age of 18 with DM 1 type, whose gestation period ranged from 8 (+0 days) to 13 (+6 days) weeks and who were just planning a pregnancy.*

The study participants (1:1) were randomized using an interactive Internet system for the use of insulin degludec at a dose of 100 U/ml once a day or insulin detemir at a dose of 100 U/ml once or twice a day, while both drugs were taken in combination with insulin aspart at a dose of 100 U/ml. Pregnant women received the study drug at randomization, throughout the entire period of pregnancy and up to 28 days after delivery (the end of the study).

Women who were not pregnant at the time of randomization started taking the study drug before conception.

The primary endpoint is the last scheduled measurement of glycated hemoglobin (HbA1c) before childbirth (a field of at least 0.4% efficiency for degludec compared to detemir). Secondary endpoints are efficacy, safety for the mother, and pregnancy outcomes.

The primary endpoint was evaluated in all randomized women who were pregnant during the study. Safety – for all participants who were pregnant during the study and received at least one dose of the study drug.

This study is registered on the website ClinicalTrials.gov numbered NCT03377699 and currently completed.

Results. *From November 22, 2017 to November 8, 2019, out of 296 screened women, 225 were randomized for insulin degludec (n = 111) or insulin detemir (n = 114). The average HbA1c value at the initial stage of pregnancy in the degludec insulin group was 6.6% with a standard deviation (SD) of 0.6%, in the detemir insulin group – 6.5% with SD of 0.8%. In the degludec insulin group, the average value of the last planned measurement of HbA1c before childbirth was 6.2% (SD – 0.07%; 45 mmol/mol), in the detemir insulin group – 6.3% (SD – 0.07%; 46 mmol/mol). The estimated difference between the treatment groups is -0.11% (95% CI -0.31–0.08); -1.2 mmol/mol (95% CI -3.4–0.9); p < 0.0001 which confirms the equally effective effectiveness of insulin degludec. When using insulin degludec, no additional safety-related problems were reported compared to the use of insulin detemir.*

Key words: *type 1 diabetes mellitus, pregnancy, glycated hemoglobin, insulin degludec, preeclampsia, delivery, hypoglycemia, adverse events*

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

XI Ежегодная научно-практическая конференция

Сахарный диабет 2 типа в практике врача терапевта и эндокринолога

29 марта 2023, Москва

Председатели: Петунина Нина Александровна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный внештатный консультант по эндокринологии Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист-эндокринолог Минздрава России в Центральном федеральном округе

Мкртумян Ашот Мусаелович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ

Место проведения: г. Москва

Конференция проходит аккредитацию в Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.med-praktikum.ru
Контакты для связи с оргкомитетом: тел. +7 (499) 728-06-38,
e-mail: info@med-praktikum.ru

Мед·практикум



¹ Волгоградский
государственный
медицинский
университет

² Волгоградская
областная
клиническая
больница № 1

Влияние самоконтроля на течение и исходы гестационного сахарного диабета

И.Н. Барыкина, к.м.н.¹, Е.А. Попова, к.м.н.¹, А.С. Саласюк, д.м.н., проф.¹,
В.О. Лутова, к.м.н.¹, А.А. Вачугова^{1, 2}

Адрес для переписки: Виктория Олеговна Лутова, zasabird@inbox.ru

Для цитирования: Барыкина И.Н., Попова Е.А., Саласюк А.С. и др. Влияние самоконтроля на течение и исходы гестационного сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (1): 18–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-1-18-24

Гестационный сахарный диабет (ГСД) характеризуется повышенным риском развития макросомии плода и акушерских осложнений во время родов, а также сахарного диабета 2 типа у матери. Своевременная диагностика и коррекция гипергликемии во время беременности снижают вероятность неблагоприятных исходов. Первым шагом на пути к жесткому контролю глюкозы у беременных является самоконтроль гликемии.

Цель – оценить влияние регулярного контроля гликемии с помощью глюкометра Сателлит экспресс, калиброванного по цельной капиллярной крови, на течение и исходы беременности у пациенток с ГСД в амбулаторной практике.

Материал и методы. В 96-недельное проспективное наблюдательное неинтервенционное исследование были включены 150 пациенток с ГСД.

У женщин с подтвержденным диагнозом ГСД проводилось измерение глюкозы в крови с помощью глюкометра Сателлит экспресс. На каждом визите к врачу по результатам гликемии (данным дневников самоконтроля) определялась дальнейшая тактика лечения ГСД. Очное или заочное (по телефону) консультирование врача-эндокринолога до 34-й недели беременности осуществлялось с частотой один раз в две недели, после 34-й недели беременности – с частотой один раз в неделю. Через 6–12 недель после родов проводился пероральный глюкозотолерантный тест и консультация врача-эндокринолога для оценки степени нарушения углеводного обмена.

Результаты. Участие в исследовании 138 (92%) пациенток завершилось родами. Досрочно выбыли из исследования 12 (8%) женщин. Самопроизвольные аборт произошли у не проводивших самоконтроль гликемии или проводивших его один раз в сутки. Самостоятельные роды в большей степени ассоциировались с частотой самоконтроля три-четыре раза в сутки, а также с более стабильными показателями гликемии. У девяти пациенток из 138 вес новорожденных достигал 4000 г и более. У остальных женщин вес детей при рождении не превышал 3500 г.

Заключение. Хорошо контролируемый ГСД, адекватный самоконтроль гликемии и динамическое наблюдение позволяют проводить родоразрешение в общепринятые сроки без ухудшения его исходов.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, самоконтроль, глюкоза плазмы натощак, постпрандиальная гликемия, рациональное питание, кесарево сечение



Введение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – нарушение углеводного обмена, впервые возникшее или выявленное во время беременности и не соответствующее критериям манифестного сахарного диабета (СД). При этом не имеет значения, достигается ли компенсация с помощью диеты или назначения инсулина, а также срок беременности, на котором выявлен диабет [1, 2].

Гипергликемия чаще диагностируется во втором триместре беременности. Необходимо отметить, что, согласно рекомендациям исследовательской группы НАРО, экспертов Американской диабетической ассоциации, Американского колледжа акушеров и гинекологов и Международной ассоциации групп изучения диабета и беременности, в странах Европы и США повсеместный скрининг на ГСД должен выполняться на 24–28-й неделях беременности [3].

Риск неблагоприятных исходов беременности возрастает с увеличением уровня глюкозы в крови.

Согласно результатам международных исследований, ГСД связан с повышенным риском осложнений как для матери, так и для плода во время беременности, а также в послеродовом периоде. Поэтому скрининг и выявление женщин группы высокого риска имеют важное значение для улучшения краткосрочных и долгосрочных исходов у матери и ребенка [4].

ГСД является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных и, следовательно, представляет собой важную междисциплинарную проблему, для решения которой требуются совместные усилия эндокринологов и акушеров-гинекологов.

Высокая распространенность ГСД обусловлена как увеличением роста заболеваемости СД в популяции, так и улучшением качества его диагностики. Частота ГСД в общей популяции разных стран варьируется от 1 до 20% и в среднем составляет 7% [5].

Анализ 38 исследований, проведенных с 1995 по 2019 г., показал, что из 2 млн женщин у 163 тыс. имел место ГСД. В данный анализ не вошли женщины с синдромом поликистозных яичников и многоплодной беременностью, у которых доказан высокий риск развития ГСД. У женщин, которым проведено экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), риск возникновения ГСД увеличивается на 53% по сравнению с женщинами со спонтанно наступившей беременностью [5]. За последние 15 лет повысилось количество женщин репродуктивного возраста с СД. У 20% роды происходят в возрасте старше 35 лет (фактор риска развития СД 2 типа). Кроме того, увеличивается частота случаев ожирения среди женщин репродуктивного возраста, что является фактором риска развития ГСД, гипертензии у матери и ожирения у детей [5].

В период беременности потребление глюкозы организмом матери замедляется, чтобы обеспечить ее достаточное поступление к плоду.

Транспорт глюкозы через плаценту обеспечивают глюкозные транспортеры 1 и 3. Регуляция данного процесса осуществляется несколькими путями. В первую очередь это происходит посредством гормонов плаценты (плацентарный лактоген и прогестерон), которые оказывают блокирующее воздействие на материнский инсулин и уменьшают активность ферментов, участвующих в обмене глюкозы [6]. Продукция указанных гормонов увеличивается в течение беременности, а в третьем триместре достигает максимального уровня. Во втором триместре снижается ответ тканей на действие инсулина – формируется инсулинорезистентность с гиперинсулинемией. Инсулинорезистентность не единственный этиологический фактор ГСД. Большое значение также отводится уменьшению секреции инсулина и превалированию связанного инсулина. В результате снижения секреции инсулина и инсулинорезистентности нарушается метаболизм глюкозы, жирных кислот, аминокислот, формируются ацетоновые тела и окислительный стресс. Именно поэтому исследование гликемии (измерение уровня глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)) во время беременности приобретает важное значение.

Плохо контролируемая гликемия у беременных увеличивает риск самопроизвольного аборта, аномалий развития плода, преэклампсии, гибели плода, макросомии, неонатальной гипогликемии и гипербилирубинемии у новорожденного. Кроме того, ГСД ассоциируется с увеличением риска развития ожирения и СД 2 типа у детей в более зрелом возрасте [7, 8]. ГСД также характеризуется повышенным риском развития СД 2 типа у матери.

Связь макросомии и врожденных осложнений коррелирует с результатами ПГТТ [3].

Своевременная диагностика и коррекция гипергликемии во время беременности снижает риск ее неблагоприятных исходов. Первым шагом на пути к жесткому контролю глюкозы является самоконтроль гликемии. Установлено, что пациентки, которые осуществляют самоконтроль глюкозы в крови, более строго придерживаются программ лечения [9].

Самоконтроль является неотъемлемой частью стандартного лечения диабета, в том числе гестационного [10], так как позволяет определять наиболее эффективные терапевтические методы (рациональное питание, физическая активность или инсулинотерапия) для управления гипергликемией и снижения риска развития осложнений диабета. Количество ежедневных тестов для адекватного мониторинга уровня глюкозы в крови зависит от особенностей пациента и рекомендаций врача, осуществляющего наблюдение [11]. Так, следует учитывать тип лечения (рациональное питание



Риск неблагоприятных исходов беременности возрастает с увеличением уровня глюкозы в крови. Гипергликемия чаще диагностируется во втором триместре беременности. Именно поэтому исследовательская группа НАРО, эксперты Американской диабетической ассоциации, Американского колледжа акушеров и гинекологов и Международной ассоциации групп изучения диабета и беременности рекомендуют проводить повсеместный скрининг на гестационный сахарный диабет на 24–28-й неделях беременности

и/или инсулин), частоту и интенсивность физической активности, а также риск возникновения гипогликемии [12].

Согласно данным E. Cosson и соавт., 61,5% женщин выполняли 80% и более необходимых тестов в день, 46,5% контролировали гликемию через 100–140 минут после еды. Только у 23,1% данные гликемии, сохранившиеся в памяти глюкометра, совпадали с данными дневников самоконтроля. Плохая приверженность самоконтролю была связана с более частыми случаями преэклампсии (12,2 против 1,9%), а неадекватные сроки самоконтроля постпрандиальной гликемии – с более высокими показателями HbA1c перед родами ($5,3 \pm 0,4$ против $5,0 \pm 0,3\%$) [13].

Цель исследования

Целью настоящего исследования стала оценка влияния регулярного контроля гликемии с помощью глюкометра Сателлит экспресс, калиброванного по цельной капиллярной крови, на течение и исходы беременности у пациенток с ГСД в амбулаторной практике.

Материал и методы

Место и время проведения исследования

Исследование выполнено на базе кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России в период с сентября 2017 г. по май 2019 г.

Исследуемые популяции

В наблюдательное исследование были включены 150 беременных с установленным диагнозом ГСД, из них 99 с 24-й недели беременности и 51 до 24-й недели беременности. Общая продолжительность наблюдения зависела от срока постановки диагноза ГСД.

Критерии включения в исследование:

- 1) женщины на сроке беременности с 24-й недели с установленным диагнозом ГСД;
- 2) женщины на сроке беременности до 24-й недели с установленным диагнозом ГСД;
- 3) желание и возможность принять участие в исследовании и выполнять предписания врача, направленные на достижение результата терапии и соблюдение требований исследования;
- 4) добровольное согласие пациентки на участие в исследовании и адекватное сотрудничество в ходе его проведения.

Критерии исключения:

- 1) возраст младше 18 лет и старше 50 лет;
- 2) невозможность выполнения процедур исследования;
- 3) наличие психических заболеваний, серьезных или нестабильных соматических заболеваний (патологии печени, сердечно-сосудистой системы, легких или почек, онкологических заболеваний);
- 4) наличие СД 1 и 2 типов;
- 5) хронический алкоголизм, наркотическая зависимость;
- 6) клинически значимые состояния, влияющие на способность проводить самоконтроль.

Способ формирования выборки

Группы формировались путем сплошного включения наблюдений. В нее последовательно попадали все беременные, обращавшиеся за амбулаторной консультацией эндокринолога по поводу ГСД.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное динамическое проспективное двухвыборочное несравнительное исследование.

На визите включения оценивали результаты лабораторных тестов, пациенткам давались рекомендации по рациональному питанию, физической активности и самоконтролю гликемии.

Самоконтроль гликемии должен был осуществляться при помощи глюкометра с частотой от четырех до семи раз в день (натощак, перед едой, через час после еды, перед сном).

Все женщины также заполняли адаптированный на русский язык австралийский опросник «Что вы знаете о СД?».

На каждом визите на основании данных дневника самоконтроля и питания, ультразвукового исследования и фетометрии определялась дальнейшая тактика лечения ГСД. До 34-й недели беременности консультацию эндокринолога пациентки получали с частотой один раз в две недели. Это происходило либо на амбулаторном приеме, либо по телефону. После 34-й недели беременности консультация эндокринолога проводилась один раз в неделю.

Находившимся на диете было показано осуществлять самоконтроль гликемии четыре раза в день (натощак и через час после основных приемов пищи), контроль кетонурии один раз в неделю. Получавшим инсулинотерапию рекомендовалась частота са-



моконтроля семь раз в сутки (натощак, перед едой, через час после еды, на ночь), контроля кетонурии один раз в неделю.

Через 6–12 недель после родов проводились ПГТТ и консультация эндокринолога для оценки степени нарушения углеводного обмена.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики. Письменное информированное согласие получено от всех участниц исследования до его начала.

Методы

У женщин с подтвержденным ГСД уровень глюкозы в крови измерялся с помощью глюкометра Сателлит экспресс.

Оценивалась эффективность использования измерителей концентрации глюкозы в крови портативных с полоской электрохимической однократного применения ПКГ-03 Сателлит экспресс. Для изучения качества гликемического контроля у больных СД используются аналитические характеристики измерителей глюкозы, соответствующие международным стандартам ISO 15197:2013, с оценкой достоверности результатов определения концентрации глюкозы в капиллярной крови при проведении самоконтроля гликемии и в профессиональной практике. Точность глюкометра Сателлит экспресс соответствует ГОСТ Р ИСО 15197-2015 (аналог европейского ISO 15197:2013).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, использовали критерий Манна – Уитни.

Результаты

Участие в исследовании 138 (92%) пациенток завершилось родами. Досрочно выбыли из исследования 12 (8%).

На момент включения в исследование у 22,4% женщин имела место первая беременность, у 47,9% – вторая, у 17,3% – третья, у 12,4% – четвертая беременность и более.

У 34,7% участниц исследования отмечен отягощенный анамнез в отношении СД 2 типа. У двух женщин ГСД был диагностирован в предыдущую беременность. Одна из пациенток в анамнезе имела преэклампсию. У двух пациенток текущая беременность наступила в результате ЭКО, у трех в анамнезе имели место неудачные попытки ЭКО. Среди другой эндокринной патологии отмечались рак щитовидной железы (одна пациентка), микроаденома гипофиза (пролактинома у одной пациентки, инциденталомы у двух).

Характеристика женщин с ГСД по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), показателям гликемии представлена в табл. 1.

Группа с ГСД, диагностированным до 24-й недели беременности

Завершили исследование 44 (86%) пациентки, исключены из исследования 7 (14%). У двух произошел самопроизвольный аборт на 21-й и 23-й неделях гестации. Одной женщине проведено кесарево сечение на 26-й неделе по экстренным показаниям. Один ребенок погиб внутриутробно, второй рожден с весом 1000 г. Четыре пациентки были исключены из исследования: одна из-за нежелания вводить инсулин, три из-за отказа проводить самоконтроль гликемии.

Из 44 пациенток у 14 (31,8%) проведено кесарево сечение, у 30 (68,2%) – беременность завершилась самостоятельными родами на сроке 39–40 недель.

В данной группе в инсулине нуждались четыре пациентки: две в базис-болюсной терапии, одна в базальной, еще одна в корректировочном введении инсулина короткого действия.

Средняя прибавка массы тела составила 8,4 кг. При этом минимальная прибавка (7,8 кг) отмечалась у пациенток на инсулинотерапии, которые проводили самоконтроль гликемии четыре-пять раз в сутки и тщательно вели дневник питания.

Показатели гликемии представлены в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование

Показатель	Общая группа (n = 150)	Группа с ГСД до 24-й недели беременности (n = 51)	Группа с ГСД после 24-й недели беременности (n = 99)
Возраст, лет	32,2 ± 4,9	32,3 ± 4,2	31,9 ± 5,2
ИМТ до беременности, кг/м ²	26,0 ± 5,7	26,6 ± 5,9	25,6 ± 5,6
Исходная гликемия, ммоль/л	5,3 ± 0,7	5,5 ± 0,4	5,1 ± 0,8
Исходный HbA1c, %	5,2 ± 0,6	5,3 ± 0,5	5,2 ± 0,6

Таблица 2. Влияние частоты самоконтроля на исходы беременности и гликемию, ммоль/л

Исходы беременности	Самоконтроль 0–1 раз в сутки		Самоконтроль 2–4 раза в сутки	
	исходно	в конце наблюдения	исходно	в конце наблюдения
Естественные роды	5,7 ± 0,5	4,3 ± 0,4	5,5 ± 0,3	4,4 ± 0,5
Кесарево сечение	–	–	6,0 ± 1,9	4,7 ± 0,5
Самопроизвольный аборт	5,2 ± 0,9	5,8 ± 0,5	–	–
Инсулинотерапия	–	–	5,5 ± 0,4	4,4 ± 0,4



Самопроизвольные аборт произошли у пациенток, не проводивших самоконтроль гликемией или проводивших его раз в сутки. Самостоятельные роды чаще отмечались у проводивших самоконтроль три-четыре раза в день. Кроме того, у этих пациенток были зарегистрированы более стабильные показатели гликемии.

Группа с ГСД, диагностированным после 24-й недели беременности

Завершили исследование 94 (95%) пациентки, досрочно выбыли из исследования 5 (5%). У одной пациентки произошла внутриутробная гибель плода на 31-й неделе беременности, четыре женщины отказались от проведения самоконтроля.

Из 94 пациенток, завершивших исследование, самостоятельно родили 56 (59,6%), с помощью кесарева сечения – 38 (40,4%).

Инсулинотерапия в данной группе назначена десяти пациенткам. Три получали базис-болюсную инсулинотерапию, шесть – базальный инсулин, одна – инсулин короткого действия.

Несмотря на рекомендации, беременные проводили самоконтроль с разной частотой (табл. 3).

В данной группе частота самоконтроля влияла на набор массы тела. Наибольшая прибавка веса (+11,0 кг) отмечалась при частоте самоконтроля не более трех раз в сутки, наименьшая (+8,2 кг) – при частоте самоконтроля пять раз и более в сутки.

Частота самоконтроля не влияла на показатели гликемии (табл. 4).

Таблица 3. Исходы беременности в зависимости от частоты самоконтроля, % случаев

Показатель	Частота самоконтроля в сутки		
	0–1	2–4	5 и более
Самостоятельные роды	56	86	70
Кесарево сечение	25	14	30
Роды на сроке до 34-й недели беременности	19	–	–

Таблица 4. Показатели гликемии в зависимости от частоты самоконтроля, ммоль/л

Частота самоконтроля в сутки	Показатели гликемии	
	исходно	в конце беременности
0–1	5,7 ± 0,7	4,3 ± 0,4
2–4	5,5 ± 0,6	4,4 ± 0,5
5 и более	5,0 ± 0,9	4,5 ± 0,4

Вес новорожденных

Из 138 пациенток девять родили детей весом 4000 г и более. Вес остальных детей при рождении не превысил 3500 г.

Данные перорального глюкозотолерантного теста

Через 12 недель после родов проведен ПГТТ для реклассификации нарушения углеводного обмена по категориям гликемии (норма, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, СД). Согласно результатам ПГТТ, у трех пациенток выявлен СД 2 типа, у пяти – нарушенная толерантность к глюкозе.

Заключение

Беременность – это короткий период времени, в течение которого медицинские работники имеют возможность предоставить информацию о ГСД и необходимости проведения самоконтроля гликемии, обучить профилактике ошибок и правильной интерпретации результатов. Кроме того, они могут помочь в преодолении барьеров, связанных с надлежащим лечением диабета, и обеспечить долгосрочные преимущества для матери и плода.

Проведение самоконтроля гликемии с помощью портативных приборов (глюкометров), динамическое наблюдение пациенток с ГСД с оценкой данных дневника самоконтроля и питания позволяют снизить частоту развития осложнений во время беременности и родов. При этом не столь принципиально, как откалиброван глюкометр – по плазме венозной крови или капиллярной крови, гораздо важнее грамотно организованная тактика ведения пациентки с ГСД и регулярный самоконтроль.

В период беременности структурированный самоконтроль особенно актуален, так как даже хорошо подобранные схемы лечения ГСД приходится постоянно корректировать в связи с резкими гормональными изменениями. Кроме того, в зависимости от времени суток и срока беременности изменяется не только потребность в инсулине, который необходим для усвоения глюкозы из разных продуктов питания, но и чувствительность к нему.

Исследования убедительно доказывают, что стабильная компенсация ГСД способна значительно снизить риск любых осложнений, а иногда и полностью избежать их.

Несмотря на то что женщины с ГСД считаются высоко мотивированными, приверженность самоконтролю и его надежность не всегда достаточны, что может отрицательно повлиять на гестационный прогноз. ❁

Прозрачность финансовой деятельности

Авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Источники финансирования

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

простой и точный глюкометр



Диабет под контролем

- ✓ Точность соответствует ГОСТу*
- ✓ Маленькая капля крови, 1 мкл
- ✓ Время измерения 7 секунд
- ✓ Бессрочное гарантийное обслуживание**

Преимущества



Максимальная простота и удобство проведения измерений



Тест-полоска сама забирает необходимый объем крови



Служба заботы и сервиса



Индивидуальная упаковка каждой тест-полоски



Доступная стоимость тест-полосок



Память 60 показаний



УЗНАЙТЕ
СВОЙ УРОВЕНЬ
РИСКА РАЗВИТИЯ
САХАРНОГО ДИАБЕТА
всего ЗА 2 МИНУТЫ

диабетподконтролем.рф

наведите камеру смартфона на QR-код



На правах рекламы

*ГОСТ Р ИСО 15197 **Больше информации по телефону горячей линии 24/7: **8 800 250-17-50**
РУ № ФСР 2009/06498 Выпускается по техническим условиям ТУ 9443-004-78939528-2009
Система менеджмента качества сертифицирована на соответствие ISO 9001 и ISO 13485

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА



Литература

1. Исмаилов С.И., Рахимджанова М.Т., Ходжаева С.Х. Сахарный диабет и беременность: проблемы и решения. Журнал теоретической и клинической медицины. 2016; 4: 64–70.
2. Майорова С.Н., Судакова М.Н., Арбатская С.Г. Беременность и сахарный диабет с позиции сестринского процесса. Здравоохранение Дальнего Востока. 2009; 42 (4): 93–96.
3. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B.E., Lowe L.P., et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (19): 1991–2002.
4. Buchanan T.A., Xiang A.H., Page K.A. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. Nat. Rev. Endocrinol. 2012; 8 (11): 639–649.
5. Howe C.G., Cox B., Fore R., et al. Maternal gestational diabetes mellitus and newborn DNA methylation: Findings from the Pregnancy and Childhood Epigenetics Consortium. Diabetes Care. 2020; 43 (1): 98–105.
6. Carr D.B., Gabbe S. Gestational diabetes: detection, management, and implications. Clin. Diabetes. 1998; 16 (4) // [https://www.scrip.org/\(S\(vtj3fa45qm1ean45vffcz55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1901750](https://www.scrip.org/(S(vtj3fa45qm1ean45vffcz55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1901750).
7. Holmes V.A., Young I.S., Patterson C.C., et al. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. Diabetes Care. 2011; 34 (8): 1683–1688.
8. Dabelea D., Hanson R.L., Lindsay R.S., et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. Diabetes. 2000; 49 (12): 2208–2211.
9. Karter A.J., Ackerson L.M., Darbinian J.A., et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. Am. J. Med. 2001; 111 (1): 1–9.
10. Bergenstal R.M., Gavin J.R., Global Consensus Conference on Glucose Monitoring Panel. The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: report of a global consensus conference. Am. J. Med. 2005; 118 (Suppl. 9A): 1S–6S.
11. National Diabetes Information Clearing House: A Service of National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. National Diabetes Statistics, 2003.
12. Welschen L.M., Bloemendal E., Nijpels G., et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. Diabetes Care. 2005; 28 (6): 1510–1517.
13. Cosson E., Baz B., Gary F., et al. Poor reliability and poor adherence to self-monitoring of blood glucose are common in women with gestational diabetes mellitus and may be associated with poor pregnancy outcomes. Diabetes Care. 2017; 40 (9): 1181–1186.

The Influence of Self-Control on the Course and Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus

I.N. Barykina, PhD¹, E.A. Popova, PhD¹, A.S. Salasyuk, MD, PhD, Prof.¹, V.O. Lutova, PhD¹, A.A. Vachugova^{1,2}

¹ Volgograd State Medical University

² Volgograd Regional Clinical Hospital No 1

Contact person: Viktoriya O. Lutova, 3asabird@inbox.ru

Gestational diabetes mellitus is characterized by an increased risk of fetal macrosomia and obstetric complications during childbirth, as well as the development of type 2 diabetes in the mother after pregnancy. Timely diagnosis and treatment of hyperglycemia during pregnancy reduces adverse pregnancy outcomes. The first step towards tight glucose control during pregnancy is self-monitoring of glycemia.

Aim: to evaluate the effectiveness of regular glycemic control using a Satellite express glucometer calibrated on capillary whole blood in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) in outpatient practice.

Material and methods. The 96-week prospective observational non-interventional study included 150 patients with GDM. In women with confirmed GDM, blood glucose was measured using a satellite express glucometer.

At each visit, further tactics for the treatment of GDM were determined based on the results of glycemia (data from the self-monitoring diary). Until the 34th week of pregnancy, an endocrinologist was consulted with a frequency of 1 time in 2 weeks in the form of a medical appointment and telephone contact. After 34 weeks of pregnancy, consultation of an endocrinologist with a frequency of 1 time per week. 6–12 weeks after delivery, an oral glucose tolerance test and consultation with an endocrinologist were performed to assess the degree of carbohydrate metabolism disorder.

Results. The participation of 138 (92%) patients in the study ended in childbirth, 12 (8%) patients dropped out of the study ahead of schedule. Spontaneous abortions were noted in patients who performed self-monitoring of glycemia 0–1 times a day, independent births were more often observed in patients who performed self-monitoring 3–4 times a day, and these patients also had more stable glycemic indices. 9 patients out of 138 gave birth to children weighing 4000 g or more. The weight of the rest of the children at birth did not exceed 3500 g.

Conclusion. A well-controlled course of GDM, adequate self-monitoring and dynamic observation of women allows delivery to be carried out within the generally accepted terms without worsening its outcomes.

Key words: gestational diabetes, self-control, fasting glucose, postprandial glycemia, balanced diet, caesarean section

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества



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



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



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



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

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





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

² Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логина

Контроль основных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы

И.И. Тельтевская¹, С.В. Иванова, д.м.н., проф.¹, Е.Н. Ющук, д.м.н., проф.¹,
А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1,2}, И.В. Мелехина¹, Е.Ю. Труш¹

Адрес для переписки: Инна Игоревна Тельтевская, inna.teltevskaia@yandex.ru

Для цитирования: Тельтевская И.И., Иванова С.В., Ющук Е.Н. и др. Контроль основных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (1): 26–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-1-26-31

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) признаны основной причиной смерти больных сахарным диабетом (СД). У пациентов с СД 2 типа сердечно-сосудистый риск в два – четыре раза выше, а ССЗ возникают на 15 лет раньше, чем у лиц без диабета. Своевременное выявление и эффективный контроль факторов риска имеют определяющее значение для профилактики осложнений СД 2 типа.

Цель исследования: выявление факторов сердечно-сосудистого риска и анализ эффективности их контроля у больных СД 2 типа и синдромом диабетической стопы (СДС).

Материал и методы. Были обследованы 80 пациентов с СД 2 типа без ассоциированных ССЗ. Средний возраст больных составил $64,6 \pm 9,2$ года. Длительность СД 2 типа – 10,0 (4,0; 15,0) года.

Проведены клинический осмотр, лабораторное (клинический и биохимический анализ крови) и инструментальное (электрокардиография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, эхокардиография, объемная сфигмография) исследования.

Результаты. Частота выявления артериальной гипертензии составила 98,8% случаев, дислипидемии – 91,0%. Целевые значения артериального давления (АД) отмечены у 32,0% обследованных, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – у 26,0%. Гипотензивную терапию получали 80,0% больных, липидснижающую – 39,7%. В структуре медикаментозной терапии СД 2 типа наиболее часто назначаемым пероральным сахароснижающим препаратом был метформин. Инсулин достоверно чаще получали пациенты с СДС. Целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) имел место у 55,0%. У лиц с СДС зафиксированы достоверно более высокие цифры систолического и пульсового АД. Они в три раза реже достигали целевых значений АД.

Заключение. У больных СД 2 типа отмечается недостаточно эффективный контроль гликемии и основных факторов сердечно-сосудистого риска. Так, целевого значения HbA1c достигает каждый второй страдающий СД 2 типа, АД – каждый третий, ХС ЛПНП – каждый четвертый пациент.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, синдром диабетической стопы, факторы сердечно-сосудистого риска, артериальная гипертензия

В ближайшие десятилетия прогнозируется глобальный рост распространенности сахарного диабета (СД) [1]. Это связано как с увеличением численности и возраста населения, так и с нездоровым образом жизни, возрастающим бременем избыточного веса

и ожирения [2]. Медико-социальная значимость СД в значительной степени обусловлена потенциально опасными для жизни микро- и макрососудистыми осложнениями, а также сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония и дислипидемия [3, 4].



Наиболее распространенным типом диабета считается СД 2 типа, на долю которого приходится примерно 90% случаев [5]. У пациентов с СД 2 типа сердечно-сосудистый риск в два – четыре раза выше, а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) возникают на 15 лет раньше, чем у лиц без диабета [2].

Лидирующее место среди осложнений СД 2 типа занимает синдром диабетической стопы (СДС), который встречается у 20–80% больных в возрасте от 20 до 75 лет [6]. Актуальность проблемы СДС обусловлена высокой распространенностью, высоким риском инвалидизации и смерти больных [7, 8]. Отсутствие своевременной диагностики и адекватного лечения СД 2 типа, а также ранние проявления нейропатии и сосудистые нарушения приводят к развитию критической ишемии и ампутации. Смертность при этом достигает 53% [9]. Таким образом, эффективное лечение СД 2 типа и надлежащий контроль факторов сердечно-сосудистого риска имеют определяющее значение для профилактики сердечно-сосудистых осложнений [3].

Контроль факторов сердечно-сосудистого риска предполагает проведение мероприятий, направленных на их раннее выявление, успешное снижение и по возможности полное устранение. Оценка и мониторинг сердечно-сосудистого риска проводятся в соответствии с актуальными на данный момент времени клиническими рекомендациями. Так, в 2021 г. эксперты Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) и Американской диабетической ассоциации установили цели лечения и контроля основных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как гликированный гемоглобин (HbA1c), артериальное давление (АД) и уровень липидов в крови у пациентов с СД 2 типа [3, 4].

Несмотря на то что результаты популяционных исследований последних лет указывают на то, что смертность от всех причин и смертность от ССЗ среди лиц с диабетом снижается в странах с высоким уровнем дохода, экономическое и социальное бремя диабета по-прежнему остается значимым, особенно в странах со средним и низким уровнем дохода. Соблюдение стандартов оказания медицинской помощи, раннее выявление и своевременная коррекция факторов риска позволят снизить количество осложнений СД 2 типа, в том числе частоту развития СДС, экономические траты, а также улучшить качество жизни и прогноз у данной категории больных.

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования стало выявление факторов сердечно-сосудистого риска и анализ эффективности их контроля у пациентов с СД 2 типа и СДС.

Материал и методы

Исследование было одобрено межвузовским комитетом по этике (протокол № 04-16 от 2016 г.).

В период с 2016 по 2019 г. в исследование было включено 80 больных СД 2 типа, из них 25% мужчин и 75% женщин.

В исследование включали лиц старше 18 лет, давших добровольное согласие и подписавших информированное согласие на участие.

Не включали в исследование пациентов с СД 1 типа, гипертонической болезнью третьей стадии и такими ассоциированными клиническими состояниями, как острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, в том числе в анамнезе, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, в том числе с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, тяжелая хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², лиц с заболеваниями периферических артерий, которым требовалось хирургическое лечение, или ранее перенесших хирургическое лечение заболеваний нижних конечностей.

Проведены клинический осмотр со сбором жалоб и анамнеза, оценкой факторов риска, сенсорной периферической чувствительности, а также лабораторные исследования (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, HbA1c, мочевины, креатинина с последующим расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ)). Инструментальное обследование включало проведение электрокардиографии (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях, трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), ультразвукового исследования (УЗИ) артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий (БЦА), объемной сфигмографии периферических артерий на приборе VaSeraVS 1500 с расчетом лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и пальце-плечевого индекса (ППИ), сердечно-лодыжечного сосудистого индекса жесткости (СЛСИ). Для диагностики СДС определяли сенсорную периферическую чувствительность. Для этого в соответствии с современными рекомендациями оценивалась вибрационная, тактильная, температурная, болевая и проприоцептивная чувствительность [3, 10].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Использовали методы параметрического и непараметрического анализа. Описание и сравнение показателей выполняли с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $64,6 \pm 9,2$ года. Длительность СД 2 типа – 10,0 (4,0; 15,0) года. Все больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 39 пациентов с СДС, во вторую – 41 пациент без СДС (табл. 1).

Группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и частоте сердечных сокращений (ЧСС). Длительность СД 2 типа у пациентов с СДС была достоверно больше, чем у пациентов без СДС.



Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика больных СД 2 типа, включенных в исследование

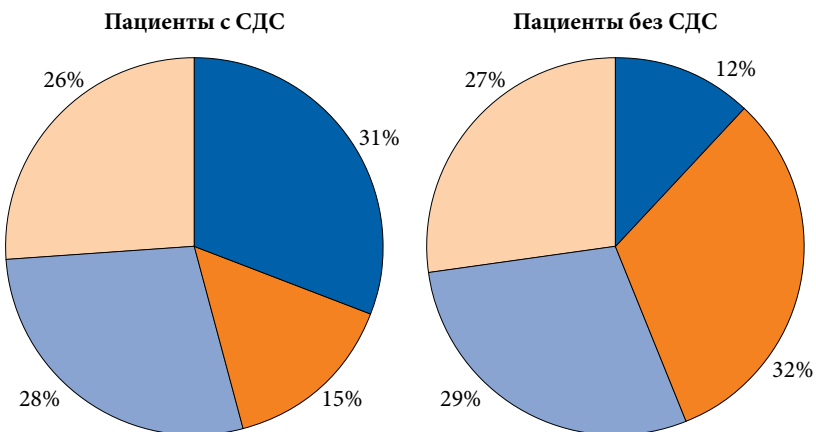
Показатель	Пациенты с СДС (n = 39)	Пациенты без СДС (n = 41)
Пол, n (%):		
■ муж.	9 (11,3)	11 (13,8)
■ жен.	30 (37,5)	30 (37,5)
Возраст, лет	66,3 ± 7,9	63,3 ± 8,1
ИМТ, кг/м ²	32,3 ± 5,2	32,5 ± 5,4
Ожирение, n (%)	25 (31,3)	28 (35,0)
Длительность СД, лет	10,0 (6,0; 20,0)*	8,0 (3,0; 10,0)
Длительность АГ, лет	18,0 (5,0; 30,0)	10,0 (5,0; 20,0)
САД, мм рт. ст.	163,2 ± 25,8*	151,6 ± 20,5
ДАД, мм рт. ст.	89,1 ± 12,5	91,8 ± 12,3
ПД, мм рт. ст.	74,1 ± 19,2*	59,8 ± 12,5
ЧСС, уд/мин	68,8 ± 10,8	69,5 ± 9,9
Курение, n (%)	4 (5,0)	3 (3,8)

* Различия между группами достоверны (p < 0,05).

Таблица 2. Лабораторные показатели у больных СД 2 типа, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с СДС (n = 39)	Пациенты без СДС (n = 41)
Глюкоза в крови, ммоль/л	8,7 ± 2,7	8,2 ± 2,1
НbA1c, %	7,6 ± 1,7	7,4 ± 1,6
Креатинин, мкмоль/л	77,0 (68,0; 92,0)	83,0 (74,0; 87,0)
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	71,3 ± 19,8	71,1 ± 18,6
ОХС, ммоль/л	5,5 ± 1,1	5,6 ± 1,6
ТГ, ммоль/л	2,1 (1,4; 2,5)	2,2 (1,2; 2,3)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 ± 2,0	3,3 ± 1,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,1; 1,5)	1,3 (1,1; 1,5)

- Инсулин
- Метформин
- Метформин + другой пероральный сахароснижающий препарат
- Инсулин + пероральный сахароснижающий препарат



Структура сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа, включенных в исследование

Показатели систолического АД (САД) достоверно превышали таковые у лиц с СДС, однако значения диастолического АД (ДАД) между сравниваемыми популяциями достоверно не различались. У пациентов с СДС отмечались значимо более высокие значения пульсового давления (ПД). В этой группе средние цифры ПД превышали нормативные. У больных СД 2 типа без СДС среднее значение ПД находилось в пределах нормы. Частота выявления артериальной гипертензии (АГ) в первой и во второй группах достоверно не различалась и составила 39 (100,0%) и 40 (97,6%) случаев соответственно. Гипотензивная терапия назначалась в соответствии с актуальными на момент включения в исследование рекомендациями [11]. Регулярную терапию получали 34 (87,2%) пациента с СДС и 30 (73,2%) пациентов без СДС. Из них более двух третей находились на монотерапии. Наиболее часто назначаемыми препаратами были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 55,0% случаев. Комбинированную терапию получали 10 (25,6%) пациентов в первой группе и 7 (17,1%) – во второй. Целевые значения АД менее 140/85 мм рт. ст. [11] отмечены только у 4 (10,3%) и 13 (31,7%) больных соответственно (p < 0,03).

Статистически значимых различий в показателях клинического анализа крови, а также в показателях углеводного и липидного обменов в группах сравнения не выявлено (табл. 2).

На момент включения в исследование все пациенты получали сахароснижающую терапию (рисунок). Инсулин достоверно чаще назначался пациентам с СДС (p = 0,04). Частота назначения метформина была выше у лиц без СДС, однако это различие не достигало статистической значимости. Несмотря на обязательное назначение и постоянный прием сахароснижающей терапии, гликемический контроль был неудовлетворительным у большинства участников исследования. Так, согласно индивидуальному анализу показателей углеводного обмена в соответствии с актуальными на момент включения в исследование рекомендациями экспертов РАЭ [10], целевые значения НbA1c были зарегистрированы только у 21 (53,8%) пациентов с СДС и 23 (56,1%) пациентов без СДС.

Анализ липидного профиля показал, что дислипидемия имела место у 37 (94,9%) пациентов с СДС и 36 (87,8%) – без СДС, гипертриглицеридемия – у 23 (58,9%) и 24 (58,5%) соответственно. При этом статины получали 15 (38,5%) и 14 (34,2%) больных в первой и второй группах соответственно.

Среди получавших липидснижающую терапию в соответствии с актуальными на момент включения в исследование рекомендациями [10] значения ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л были достигнуты у 8 (53,3%) пациентов с СДС и 11 (78,6%) пациентов без СДС.

В соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей измерение ЛПИ и ППИ является скринин-



говым методом для выявления артериальной недостаточности нижних конечностей [12]. Оценка данных показателей проводилась с обеих сторон. При индивидуальном анализе полученных результатов патологическое снижение ЛПИ менее 0,9 справа было выявлено у 11 (28,2%), слева – у 6 (15,4%) пациентов с СДС. У больных без СДС снижение ЛПИ менее 0,9 не зарегистрировано. Значения ЛПИ, находящиеся в серой зоне (0,91–1,00), выявлены у 14 (35,9%) и 7 (17,1%) больных с и без СДС соответственно.

Патологическое снижение ППИ менее 0,75, свидетельствующее о поражении артерий нижних конечностей [13], достоверно чаще ($p < 0,03$) выявлялось у пациентов с СДС, чем у лиц без СДС, – 37 (94,9%) против 15 (36,6%).

Оценка артериальной жесткости по СЛСИ статистически значимых различий между группами не показала.

По данным УЗИ, статистически значимые различия между первой и второй группами в отношении частоты обнаружения атеросклероза артерий нижних конечностей отсутствовали – 21 (53,9%) и 13 (31,7%) случаев соответственно. При этом стеноз артерий нижних конечностей более 40% был выявлен только в первой группе – 10 (25,6%) случаев.

Частота встречаемости атеросклероза БЦА была сопоставима в первой и второй группах, составив 25 (64,1%) и 18 (43,9%) случаев соответственно.

Согласно данным ЭхоКГ, достоверных различий в средних значениях размеров левых и правых камер сердца, индексированной массе миокарда левого желудочка, фракции выброса и показателях диастолической функции не установлено.

Обсуждение результатов

Внедрение в повседневную клиническую практику современных методов диагностики и лечения ССЗ способствовало значимому улучшению ситуации в отношении их распространенности как в общей популяции, так и в популяции больных СД. Об этом свидетельствуют данные отечественных и зарубежных наблюдений [8, 14]. Согласно данным Федерального регистра СД 2 типа за 2013–2016 гг. по сравнению с данными за 2007–2012 гг., частота ССЗ (ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, новых случаев инфаркта миокарда) снизилась, а средний возраст и длительность течения СД до развития осложнений увеличились [8]. Выявленные тенденции во многом отражают результаты реализации федеральной целевой программы «Сахарный диабет», а также улучшения оказания медицинской помощи лицам с инфарктом миокарда и инсультом. Однако оптимальной стратегией снижения заболеваемости является ее профилактика. Профилактика ССЗ у больных СД предусматривает достижение целевых значений углеводного обмена, коррекцию основных популяционных факторов риска.

С целью оценки возможности раннего выявления и коррекции факторов сердечно-сосудистого риска для предупреждения развития ССЗ и осложнений диабета, в том числе СДС, в наше исследование были включены лица с СД 2 типа без ССЗ.

Сахарный диабет 2 типа – возраст-ассоциированное заболевание, поэтому его распространенность увеличивается с возрастом [8]. СДС у пациентов с СД 2 типа в среднем развивается в возрасте 66,2 года, при этом средняя длительность СД составляет 10,1 года [8], что согласуется с полученными нами данными.

Пациенты с СД 2 типа могут иметь несколько факторов риска, включая дислипидемию и АГ, каждый из которых повышает риск развития как атеросклеротических, так и неатеросклеротических ССЗ [15]. В нашем исследовании у 73 (91,3%) больных СД 2 типа имели место более двух факторов сердечно-сосудистого риска, из которых наиболее распространенным была АГ. В нашем исследовании АГ была выявлена в 98,8% случаев. Достоверно более высокие цифры САД и ПД зафиксированы у пациентов с СДС, что свидетельствует о повышении артериальной жесткости, вовлечении сосудистой стенки в патологический процесс и, соответственно, об увеличении сердечно-сосудистого риска. Это оказывает негативное влияние на прогноз у данной категории больных [15, 16]. Гипотензивную терапию получали 80% включенных в исследование, что выше, чем в российской популяции в целом [17]. Однако частота достижения целевых значений АД была ниже и составила 32 против 50% случаев соответственно [17]. Лица с СДС достигали целевых значений АД в три раза реже, чем пациенты без СДС. Необходимо отметить, что, согласно национальным рекомендациям по ведению пациентов с АГ 2020 г. [18], целевые значения АД снижены на 10 мм рт. ст. по сравнению с таковыми в предыдущей версии рекомендаций. Безусловно, это сокращает процент пациентов с эффективно леченной АГ и нацеливает на более жесткий контроль АД при СД 2 типа.

Дислипидемия наряду с АГ считается фактором риска развития атеросклероза. При СД этот риск повышается и ускоряется поражение сосудов [15]. Несмотря на то что пациенты с верифицированной макроангиопатией не включались в исследование, асимптомный атеросклероз артерий нижних конечностей со стенозом 40% и более был выявлен у четверти лиц с СДС. Использование скрининговых методик, таких как измерение ЛПИ и ППИ, позволило быстро и точно выделить данную категорию пациентов. В дальнейшем это было подтверждено результатами УЗИ.

Наличие СД 2 типа и дислипидемии служит показанием для назначения статинов [13, 19]. Согласно результатам нашего исследования, дислипидемия была выявлена у 91% пациентов, 39,7% из них получали статины. Целевые значения ХС ЛПНП отмечены



у 26,0% больных. При этом частота достижения целевых значений в исследуемой популяции оказалась выше, чем у пациентов из группы высокого сердечно-сосудистого риска в популяционном исследовании ЭССЕ-РФ [20]. Согласно данным, полученным в исследовании ЭССЕ-РФ, достижение целевого уровня ХС ЛПНП наблюдалось чуть более чем у 7% респондентов [20].

Проведенный нами анализ продемонстрировал, что в структуре медикаментозной терапии СД 2 типа преобладают пероральные сахароснижающие препараты, среди которых наиболее часто назначаемым был метформин, что согласуется с результатами других наблюдений [21]. В то же время частота случаев получения инсулина как в составе комбинированной терапии, так и в виде монотерапии в нашем исследовании была несколько выше. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, инсулин обычно назначается пациентам с более длительным стажем СД 2 типа [7]. Это подтверждается и нашими данными.

В клинической практике важным показателем, определяющим эффективность сахароснижающей терапии и отражающим компенсацию углеводного обмена у больных СД, является уровень HbA1c. Его определяли у всех включенных в исследование пациентов. Целевой уровень был отмечен у 44 (55,0%) больных. Полученные нами цифры были несколько ниже цифр Федерального регистра сахарного диабета 2017 и 2021 гг. [7, 21]. Возможным объяснением этого может быть тот факт, что, согласно данным регистра, HbA1c определялся только у половины пациентов, а оценка уровня HbA1c по обращаемо-

сти, как правило, происходит у более активной и, следовательно, более сохранной части пациентов [7].

Заключение

У больных СД 2 типа контроль гликемии и основных факторов сердечно-сосудистого риска следует охарактеризовать как недостаточно эффективный. Так, целевые уровни HbA1c отмечены у каждого второго пациента, АД – у каждого третьего, ХС ЛПНП – у каждого четвертого больного. СДС у пациентов с СД 2 типа ассоциируется с более длительным анамнезом диабета, достоверно более высокими цифрами САД и ПД, худшим контролем АД и ХС ЛПНП, наличием более выраженного атеросклероза артерий нижних конечностей.

Использование для скрининга ЛПИ и ППИ позволяет быстро и точно выявлять пациентов с асимптомным атеросклерозом артерий нижних конечностей. Полученные данные подтверждают необходимость повышения результативности комплексного воздействия на основные модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа, что требует от врача более активных действий в отношении выявления факторов риска, своевременной коррекции доз назначаемой медикаментозной терапии, а также в отношении улучшения приверженности пациентов терапии. ❁

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явного и потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019; 157: 107843.
2. Canto E, Ceriello A, Ryde ´n L., et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019; 26 (2 Suppl.): 25–32.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (S1): 1–148.
4. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care.* 2021; 44: S15–S33.
5. Cho N., Karuranga S., Huang Y., et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 138: 271–281.
6. Ступин В.А., Мантурова Н.Е., Горюнов С.В. и др. Комплексное лечение трофических язв и ран у больных с синдромом диабетической стопы. *РМЖ.* 2019; 11: 44–48.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (3): 204–221.
8. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А. и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет.* 2018; 21 (3): 170–177.
9. Грекова Н.М., Лебедева Ю.В., Шишменцев Н.Б., Динерман Г.В. Пути снижения частоты высоких ампутаций при сахарном диабете и прогноз для оперированной диабетической стопы. *Современные проблемы науки и образования.* 2017; 5: 24–26.



10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1–112.
11. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестник. 2015; 10 (1): 3–30.
12. Покровский А.В., Акчурин Р.С., Алекаян Б.Г. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. М., 2019.
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (8-й выпуск). Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–112.
14. Bhatt D., Eikelboom J., Connolly S., et al. Role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes mellitus and cardiovascular disease: insights from the COMPASS trial. *Circulation*. 2020; 141 (23): 1841–1854.
15. Visseren F., Mach F., Smulders Y., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J*. 2021; 42 (34): 3227–3337.
16. Franklin S.S., Lopez V.A., Wong N.D., et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009; 119 (2): 243–250.
17. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (4): 450–466.
18. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 149–218.
19. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J*. 2020; 41 (1): 111–188.
20. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (4): 29–37.
21. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21 (3): 144–159.

Control of Major Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes and Diabetic Foot Syndrome

I.I. Teltevskaia¹, S.V. Ivanova, MD, PhD, Prof.¹, E.N. Yushchuk, MD, PhD, Prof.¹, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}, I.V. Melehina¹, E.Yu. Trush¹

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

² A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

Contact person: Inna I. Teltevskaia, inna.teltevskaia@yandex.ru

Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of death in patients with diabetes mellitus (DM). Cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes is 2–4 times higher, and CVD occurs 15 years earlier than in people without diabetes. Timely detection and effective control of risk factors are of decisive importance for the prevention of complications of type 2 diabetes.

The aim of the study: to identify cardiovascular risk factors and analyze the effectiveness of their control in patients with type 2 DM and diabetic foot syndrome (DFS).

Material and methods. 80 patients with type 2 diabetes without associated CVD. Mean age 64.6 ± 9.2 years. The duration of type 2 diabetes was 10.0 (4.0; 15.0) years. Conducted a clinical examination, laboratory (clinical and biochemical blood tests) and instrumental (electrocardiography, ultrasound of the brachiocephalic arteries and arteries of the lower extremities, echocardiography, volumetric sphygmography) studies.

Results. The frequency of detection of hypertension was 98.8%, dyslipidemia 91.0%. Target values of blood pressure (BP) were noted in 32.0%, and target values of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in 26.0% of the examined. 80.0% of patients received antihypertensive therapy, and 39.7% of patients received lipid-lowering therapy. Metformin was the most commonly prescribed oral hypoglycemic drug in the structure of drug therapy for type 2 diabetes. Insulin was significantly more frequently prescribed to patients with DFS. The target level of glycated hemoglobin (HbA1c) was observed in 55.0% of patients. Patients with DFS had significantly higher systolic and pulse BP, and reached the target BP values three times less often.

Conclusion. Patients with type 2 diabetes are characterized by insufficiently effective control of glycemia and major cardiovascular risk factors. Thus, the target HbA1c levels were noted in every second patient, the target BP level in every third patient, and the target values of LDL-C only in every fourth patient.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, cardiovascular risk factors, arterial hypertension



Российский
геронтологический
научно-клинический
центр
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова

Гликлазид МВ: доказанная эффективность и безопасность

Е.В. Иванникова, к.м.н., Е.Н. Дудинская, д.м.н.

Адрес для переписки: Екатерина Наильевна Дудинская, katharina.gin@gmail.com

Для цитирования: Иванникова Е.В., Дудинская Е.Н. Гликлазид МВ: доказанная эффективность и безопасность. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (1): 32–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-1-32-38

На сегодняшний день производные сульфонилмочевины занимают лидирующее положение в структуре терапии сахарного диабета.

В статье рассмотрены эффективность и безопасность применения производных сульфонилмочевины с целью компенсации углеводного обмена, в том числе по сравнению с другими классами сахароснижающих препаратов. Особый акцент сделан на сердечно-сосудистой безопасности.

Ключевые слова: гипогликемия, сахарный диабет 2 типа, гликлазид МВ, сердечно-сосудистые осложнения, дислипидемия

Введение

Уже несколько десятилетий сахарный диабет (СД) 2 типа считается одним из наиболее угрожающих хронических заболеваний, что связано не только с масштабами его распространения, но и медико-социальными последствиями.

Согласно данным Федерального регистра больных СД 2 типа, в 2018 г. в Российской Федерации на диспансерном учете состояли 4,2 млн человек, то есть 92% от общего числа страдающих СД [1]. Однако реальные цифры практически в два – четыре раза превышали официальные [2]. На тот момент времени количество пациентов уже могло достигать 9 млн. При этом большинство из них были лица трудоспособного возраста [3].

Известно, что основной причиной смерти среди взрослого населения являются сердечно-сосудистые заболевания [3]. СД 2 типа ассоциируется с резким возрастанием риска развития ишемической болезни сердца. При этом распространенность ее безболевой формы в данной популяции достигает 15–17% [4]. Так, в масштабном метаана-

лизе данных (102 проспективных исследования с участием 698 782 пациентов, средний возраст которых составлял 52 года и 57% из которых были мужчины) было выявлено повышение относительного риска (ОР) развития ишемической болезни сердца, включая смертельные и несмертельные случаи, в группе с СД по сравнению с контрольной группой [5]. Так, ОР составил 2,00 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,83–2,19. ОР нефатального инфаркта миокарда достиг 1,82 (95% ДИ 1,64–2,03).

СД 2 типа также ассоциируется с дву- и трехкратным увеличением частоты случаев смертельного исхода вследствие инфаркта миокарда [6]. Согласно результатам метаанализа девяти рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которые были включены 9904 пациента с острым коронарным синдромом, уровень смертности в группах с и без СД составил 9,3 и 3,6% соответственно ($p < 0,001$) [6].

При нарушениях углеводного обмена распространенность хронической сердечной недостаточности



в старшей возрастной группе увеличивается в четыре раза у мужчин и в восемь раз у женщин [5]. У таких пациентов повышен риск прогрессирования сердечной недостаточности (ОР 1,17 (95% ДИ 1,04–1,32)) и госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ОР 1,19 (95% ДИ 1,04–1,36)). Кроме того, для них характерны более длительные сроки госпитализации и высокие показатели смертности (ОР 1,28 (95% ДИ 1,17–1,41)) [7].

С учетом вышесказанного выбор сахароснижающей терапии должен быть основан на ее способности не только эффективно воздействовать на обмен углеводов, но и контролировать сердечно-сосудистые риски, в первую очередь риск развития сердечно-сосудистых событий.

Сердечно-сосудистые риски

Ряд масштабных РКИ, таких как UKPDS [8], ACCORD [9], ADVANCE [10] и VADT [11], были посвящены оценке влияния интенсивного контроля гликемии на сердечно-сосудистую систему. Метаанализ данных продемонстрировал весьма умеренное и статистически незначимое снижение риска развития основных макрососудистых осложнений у пациентов, находящихся на интенсивной сахароснижающей терапии и под медицинским контролем [12]. В группе интенсивного контроля гликемии в отличие от группы стандартного контроля наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 0,88%, что ассоциировалось с достоверным снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 9% (ОР 0,91 (95% ДИ 0,84–0,99); $p = 0,72$). В группе интенсивного контроля гликемии отмечено снижение риска фатального/нефатального инфаркта миокарда на 15% (ОР 0,85 (95% ДИ 0,76–0,94)) по сравнению с группами с менее интенсивным контролем (ОР 0,85 (95% ДИ 0,76–0,90); $p = 0,52$) [13]. Кроме того, интенсивный контроль уровня глюкозы уменьшал риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако увеличивал риск развития тяжелой гипогликемии (ОР 2,03 (ДИ 1,46–2,81) и ОР 39 (ДИ 7–71)).

Важно отметить, что в данном метаанализе было проведено усреднение результатов исследований различных сахароснижающих препаратов, что и повлияло на выводы в целом. Поэтому их нельзя полностью экстраполировать на каждый из исследуемых препаратов. Так, в многоцентровом проспективном исследовании ADVANCE было показано, что интенсивный гликемический контроль с применением гликлазида модифицированного высвобождения (МВ) способствовал сокращению риска прогрессирования диабетической нефропатии и сопровождался низкой частотой гипогликемий. На этом фоне у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском не отмечено повышения частоты развития сердечно-сосудистых событий [14].

Термин «гипогликемия» включает в себя все эпизоды снижения уровня глюкозы, которые потенциально могут причинить определенный вред организму не только путем прямого воздействия, но и вследствие нарушения контррегуляции и чувствительности к гипогликемиям [15]. В 2007 г. в проспективном исследовании UK Hypoglycaemia Study было продемонстрировано, что частота тяжелых эпизодов гипогликемии составляла до 7% в год [16]. Важно отметить, что некоторые пациенты с постоянным неудовлетворительным гликемическим контролем испытывают те или иные симптомы гипогликемии при уровне глюкозы плазмы и более 3,9 ммоль/л.

В исследовании NICE-SUGAR в условиях отделений неотложной терапии с участием 6104 пациентов были сделаны следующие выводы: поддержание более жесткого контроля гликемии в общей популяции (целевой уровень глюкозы 4,5–6,1 ммоль/л) сопровождается увеличением смертности (ОР 1,14 95% (ДИ 1,02–1,28); $p = 0,02$) [17]. Эти данные подтверждают результаты рандомизированного исследования ACCORD. У пациентов с зарегистрированными гипогликемическими событиями смертность оказалась выше. Так, общий показатель смертности у больных СД 2 типа без эпизодов гипогликемии составил 1,2%, при их наличии – 3,3% [9]. В исследовании VADT было показано, что тяжелые гипогликемии являются предиктором развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения [18]. Результаты проспективной части свидетельствовали о том, что на фоне коррекции сахароснижающей терапии и факторов риска гипогликемии через пять лет частота сердечно-сосудистых катастроф снижается на 17% [19].

Полученные результаты перечисленных исследований стали основой для обновления рекомендаций экспертов Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов и алгоритмов назначения сахароснижающих препаратов. В частности, в них подчеркивается необходимость соблюдения требований к сердечно-сосудистой безопасности терапии у пациентов с СД 2 типа и выбора целевых показателей гликемического контроля с учетом возраста больного и наличия сопутствующей патологии. Результатом такой неагрессивной тактики лечения стало снижение смертности [20].

В исследовании HKDSD, в которое были включены 390 071 мужчина и 380 007 женщин старше 20 лет, получивших медицинскую помощь с 2001 по 2016 г., было продемонстрировано снижение показателей смертности в исходе сердечно-сосудистого заболевания у пациентов с СД 2 типа. При этом к 2016 г. наблюдалась смена тенденций в отношении основных причин смерти. Так, основной причиной смерти пациентов в возрасте 45–74 лет были онкологические заболевания.



Гипогликемии

В условиях инсулинорезистентности, характерной для СД 2 типа, в качестве терапии первой линии рекомендуются препараты из группы бигуанидов – метформин. По мере снижения компенсаторных возможностей секреторной активности β -клеток поджелудочной железы рассматривают вопрос о назначении комбинации двух сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы патогенеза СД 2 типа. Наиболее рациональными считаются комбинации метформина и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина, а именно производных сульфонилмочевины (ПСМ), ингибиторов дипептидилпептидазы 4, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, а также метформина и ингибиторов α -гликозидазы и натрий-глюкозного котранспортера 2, эффект которых реализуется независимо от уровня инсулина в крови.

Согласно данным Федерального регистра больных СД 2 типа, наиболее часто назначаемой комбинацией является комбинация метформина и ПСМ. Воздействие на β -клетки поджелудочной железы за счет стимуляции секреции инсулина и коррекции инсулинорезистентности позволяет достигать контроля как гликемии натощак, так и постпрандиальной.

В настоящее время в клинической практике широко используются такие ПСМ, как глибенкламид, гликлазид, глипизид, глимепирид.

ПСМ старого поколения, например толбутамид, в РФ не применяются.

Среди ПСМ новой генерации наиболее изучены гликлазид и глимепирид. Доказано также, что они имеют лучший профиль сердечно-сосудистой безопасности [14, 21].

Частота гипогликемий, как наиболее тяжелого нежелательного эффекта сахароснижающей терапии, служит показателем безопасности терапии.

Риск гипогликемий определяет тяжесть течения сопутствующей патологии, в первую очередь это касается пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В зоне риска также находятся пожилые и лица, соблюдающие религиозный пост, а также принимающие определенную лекарственную терапию, в том числе β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тетрациклины.

Приведенные выше данные следует учитывать при выборе пероральных сахароснижающих препаратов. Кроме того, следует предупреждать пациентов о необходимости коррекции терапии [22]. Несмотря на наличие значительного числа исследований, продемонстрировавших высокий профиль безопасности современных ПСМ, врачи по-прежнему опасаются высоких рисков развития гипогликемий.

Оценивалась безопасность ПСМ в качестве препаратов первой линии. Так, в исследование K.V. Filion и соавт. были включены 94 750 нахо-

дившихся на монотерапии больных СД 2 типа, 17 612 из которых получали ПСМ, 77 138 – метформин [23]. Монотерапия ПСМ не повышала риск инфаркта миокарда (ОР 1,04 (95% ДИ 0,85–1,25)). При этом была выявлена корреляция с незначительным увеличением риска инсульта (ОР 1,25 (95% ДИ 1,002–1,560)), смерти в исходе сердечно-сосудистого заболевания (ОР 1,25 (95% ДИ 1,06–1,47)).

Безопасность ПСМ второго и третьего поколений подтверждена результатами метаанализа 47 РКИ с участием 37 650 пациентов. В частности, продемонстрировано отсутствие высоких рисков общей смерти (ОР 1,12 (95% ДИ 0,96–1,3)) и смерти в исходе сердечно-сосудистого заболевания (ОР 1,12 (95% ДИ 0,87–1,42)), а также риска инфаркта миокарда (ОР 0,92 (95% ДИ 0,76–1,12)) или инсульта (ОР 1,16 (95% ДИ 0,81–1,66)) [24].

Таким образом, данные РКИ демонстрируют, что ПСМ новых поколений связаны с более низким риском сердечно-сосудистой смерти и смерти от любых причин, они являются эффективными сахароснижающими средствами, риск развития тяжелой гипогликемии при их применении незначителен [25].

Механизм действия ПСМ основан на связывании со специфическими рецепторами плазматической мембраны β -клетки, которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых K^+ -каналов плазматических мембран рецепторами сульфонилмочевины. Их взаимодействие приводит к закрытию АТФ-зависимых K^+ -каналов и изменению мембранного потенциала клетки. Как следствие, Ca^{++} -каналы открываются и ионы Ca проникают в клетку. Далее происходят сокращение внутриклеточных миофибрилл и стимуляция секреции инсулина путем экзоцитоза.

Важно отметить, что ПСМ различаются аффинностью к рецептору АТФ-зависимых K^+ -каналов. Чем выше сродство препарата к рецептору, тем дольше его ингибирующее влияние на АТФ-зависимый K^+ -канал и стимуляция секреции инсулина за счет поступления в β -клетки ионов Ca^{++} . Данное свойство наиболее выражено у глибенкламида.

Секреция инсулина протекает в двух пульсирующих режимах с периодичностью 6–10 минут (высокочастотные колебания) и 90 минут (ультрадинамичные колебания). Для базальной секреции инсулина характерен синтез небольшими объемами, величина которых зависит от колебаний уровня гликемии [26]. На постпрандиальную секрецию инсулина влияет уровень глюкозы после приема пищи. Выделяют две фазы постпрандиальной секреции инсулина. В первую, раннюю, фазу инсулин активно высвобождается из гранул в течение нескольких минут. Достигнув пика, он также быстро падает (длительность процесса около 10 минут). Вторая фаза постпрандиальной секреции инсулина более длительная. Для нее ха-



рактерно постепенное нарастание уровня инсулина.

Гликлазид восстанавливает первую фазу секреции инсулина за счет повышения чувствительности β -клеток к глюкозозависимому инсулинотропному полипептиду [27], последующая стимуляция секреции инсулина зависит от уровня глюкозы в крови, что приводит к снижению постпрандиальной гипергликемии [28]. Необходимо отметить, что в отличие от глимепирида и гликлазида МВ, действие которых зависит исключительно от приема пищи, что обеспечивает низкий риск развития гипогликемий, глибенкламид влияет на базальную и/или постпрандиальную гликемию [29]. Именно поэтому существует настороженность в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа на фоне терапии глибенкламидом.

При сравнении частоты эпизодов гипогликемии при приеме глимепирида и гликлазида МВ установлено преимущество второго [30]. Так, гипогликемия зарегистрирована у 12,2% получавших глимепирид и 4,2% принимавших гликлазид МВ [30]. Подобный результат для глимепирида ряд авторов объясняют его более быстрым (в восемь-девять раз) связыванием с субъединицей рецептора на клеточной мембране β -клеток.

При проведении метаанализа результатов 18 РКИ с участием 167 327 больных СД 2 типа были получены данные о смертности на фоне терапии различными ПСМ [25]. Авторы изучили различия риска развития сердечно-сосудистых событий на фоне терапии различными ПСМ с помощью моделей случайных эффектов для прямого попарного сравнения и сетевого метаанализа: ОР смерти на фоне терапии гликлазидом МВ составил 0,65 (95% ДИ 0,53–0,79), глипизидом – 0,98 (95% ДИ 0,80–1,19), толбутамидом – 1,13 (95% ДИ 0,90–1,42), хлорпропамидом – 1,34 (95% ДИ 0,98–1,86) по сравнению с глибенкламидом. Авторы сделали вывод, что терапия гликлазидом МВ и глимепиридом была связана с более низким риском смерти от всех причин и смерти в исходе сердечно-сосудистого заболевания по сравнению с применением глибенкламида [25]. Данный эффект может быть обусловлен отсутствием влияния на механизмы ишемического прекодиционирования.

Таким образом, применение гликлазида МВ ассоциировано как со значительно более низким риском общей смерти или смерти от сердечно-сосудистого заболевания по сравнению с приемом глибенкламида, так и с более низкой частотой развития гипогликемических состояний по сравнению с другими представителями данного класса.

Аналогичные результаты получены при проведении программы DIAMOND [31]. В исследование были включены 394 пациента с недостаточной компенсацией показателей углеводного обмена (уровень HbA1c – $8,4 \pm 0,9\%$, глюкозы на-

Гликлазид восстанавливает первую фазу секреции инсулина за счет повышения чувствительности β -клеток к глюкозозависимому инсулинотропному полипептиду, последующая стимуляция секреции инсулина зависит от уровня глюкозы в крови, что приводит к снижению постпрандиальной гипергликемии. В отличие от глимепирида и гликлазида МВ, действие которых зависит исключительно от приема пищи, что обеспечивает низкий риск развития гипогликемий, глибенкламид влияет на базальную и/или постпрандиальную гликемию

тощак – $9,0 \pm 1,9$ ммоль/л) на фоне терапии гликлазидом МВ в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами других классов. Средний возраст больных составил $59,0 \pm 9,2$ года. Через шесть месяцев наблюдения частота гипогликемий достигла 2,28%, при этом тяжелые гипогликемии отсутствовали. Результаты исследования DIAMOND также продемонстрировали эффективность терапии гликлазидом МВ. На фоне лечения уровень глюкозы плазмы натощак в среднем снизился на 3,1 ммоль/л, уровень HbA1c – на 1,7%.

В реальной клинической практике у пациентов с неконтролируемым СД 2 типа сравнивали эффективность и безопасность гликлазида МВ и ситаглиптина [32]. Гликлазид МВ в качестве препарата второй линии терапии продемонстрировал преимущество перед ситаглиптином в снижении уровня HbA1c. Кроме того, у принимавших гликлазид МВ вероятность достижения целевого показателя была на 35% выше, чем у получавших ситаглиптин. Одна из вторичных конечных точек исследования была определена как доля пациентов, достигших значения HbA1c 6,5% (48 ммоль/моль) и менее. Вероятность достижения этой цели была на 50% выше у получавших гликлазид МВ. На протяжении всего исследования в обеих группах отмечалась низкая частота развития гипогликемий – 4,7 и 2,6 случая на 1000 пациенто-лет для гликлазида МВ и ситаглиптина соответственно.

Особый интерес могут представлять результаты проспективного многоцентрового исследования DIA-RAMADAN. В него были включены 1214 пациентов с СД 2 типа, получавшие терапию гликлазидом МВ и планировавшие соблюдать пост во время Рамадана [33]. Средняя длительность СД 2 типа составила $5,4 \pm 5,7$ года, средний уровень HbA1c – $7,5 \pm 0,9\%$. Через 18 месяцев наблю-



дения был зарегистрирован только один (2,2%) эпизод гипогликемии. Тяжелые гипогликемии не наблюдались ($p < 0,001$).

Потенциальное гепатопротективное свойство

Известно, что СД 2 типа способствует прогрессированию патологии печени, в том числе цирроза [34]. Поскольку гликлазид МВ выводится в виде метаболитов с мочой (65%) и через желудочно-кишечный тракт (12%), необходима оценка его безопасности при наличии хронических заболеваний, в том числе хронических заболеваний печени.

F.S. Yen и соавт. сравнили частоту случаев дозозависимой смерти от всех причин и в исходе сердечно-сосудистого заболевания у 3781 пациента с СД 2 типа и циррозом печени на фоне терапии гликлазидом МВ и в отсутствие таковой [35]. У пациентов на фоне терапии ПСМ в дозах менее 30 мг, от 30 до 50 мг и более 50 мг имел место более низкий риск смерти от всех причин по сравнению с лицами, не принимавшими ПСМ, – ОР 0,9 (95% ДИ 0,70–1,02), 0,82 (95% ДИ 0,71–0,95), 0,75 (95% ДИ 0,65–0,88) соответственно ($p = 0,004$). Результаты данного исследования продемонстрировали положительное влияние ПСМ на ткань печени, что объяснялось вероятным снижением давления в системе воротной вены и системного сосудистого сопротивления [35].

Потенциальное нефропротективное воздействие

Нефропротективный эффект гликлазида МВ показан в исследовании ADVANCE [10]. Так, в ходе 5,4-летнего периода наблюдения значимо снизилась частота развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности. При наличии микро- и макроальбуминурии добавление к терапии гликлазида способствовало редуцированию риска развития диабетической нефропатии на 9 и 30% соответственно.

Заключение

Выбор перорального сахароснижающего препарата должен быть основан на оценке пользы и риска для каждого конкретного пациента.

Согласно данным исследований, назначение ПСМ последних поколений с модифицированным высвобождением, в частности гликлазида МВ, ассоциировано с эффективностью и безопасностью лечения, в том числе в отношении гипогликемий. Гликлазид МВ обладает кардиобезопасностью, а также гепато- и нефропротекцией, что позволяет применять его у пациентов разных возрастных групп.

Гликлазид МВ может быть препаратом выбора у пациентов с СД 2 типа и тяжелой сопутствующей патологией [36].

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019; 22 (2S): 4–61.
2. 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.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20 (1): 13–41.
4. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006; 332 (7533): 73–78.
5. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375 (9733): 2215–2222.
6. O'Donoghue M.L., Vaidya A., Afsal R., et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012; 60 (2): 106–111.
7. Greenberg B.H., Abraham W.T., Albert N.M., et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am. Heart J*. 2007; 154 (2): 277.e1–8.
8. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352 (9131): 837–853.
9. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358 (24): 2545–2559.
10. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358 (24): 2560–2572.
11. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360 (2): 129–139.
12. Kelly T.N., Bazzano L.A., Fonseca V.A., et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann. Intern. Med*. 2009; 151 (6): 394–403.
13. Turnbull F.M., Abraira C., Anderson R.J., et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52 (11): 2288–2298.

ДИАБЕТОН® МВ60

Гликлазид

Делимые таблетки

ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПАРТНЕР

в достижении цели и в поддержании контроля гликемии¹

► ДО 2 ТАБЛЕТОК В СУТКИ УТРОМ

Показания к применению*

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

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



Реклама

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

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

СОСТАВ. Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит гликлазид – 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.*** У взрослых: сахарный диабет 2 типа (СД2) при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с СД2 путем интенсивного гликемического контроля. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.*** Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2-2 таб.), в т.ч. для пациентов старше 65 лет и с почечной недостаточностью легкой и средней степени. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ 60 мг эквивалентна 2 таблеткам гликлазида МВ 30 мг. Расчетка на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу 30 мг или 90 мг. У пациентов из группы риска развития гипогликемии рекомендуется начинать с дозы 30 мг. **Комбинированный прием с другим гипогликемическим средством:** Диабетон® МВ может применяться в сочетании с инсулинами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.*** Гиперчувствительность к гликлазиду или к любому вспомогательным веществам, перечисленным в разделе Перечень вспомогательных веществ, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам; сахарный диабет 1 типа; диабетический атеросклероз, диабетическая прекома и кома, почечная недостаточность тяжелой степени или почечная недостаточность тяжелой степени (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); применение миоксалола (см. раздел Взаимодействия); беременность и период грудного вскармливания (см. раздел Фертильность, беременность и лактация); возраст до 18 лет; intolerance лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.*** При приеме производных сульфонилмочевины могут развиваться гипогликемия, в некоторых случаях требующая госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы и в течение нескольких дней. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, потреблении пищи, бедной углеводами, после продолжительных или энергичных физических нагрузок, у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, при передозировке препаратом Диабетон® МВ. Пациенту необходимо разъяснить важность соблюдения диеты, необходимость регулярных физических нагрузок и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые выдают регулярные. Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ.*** 1) Риск гипогликемии. Препараты: пероральные контрацептивы; фенитоин, этанол; осторожность: другие гипогликемические препараты; бета-адреноблокаторы, флуконазол; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл); бактэраи; Н-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфаниламиды; кларитромицин и нестероидные противовоспалительные препараты. 2) Риск дислипемии. Не рекомендуется: холестерин в высоких дозах, глицерилэфиры, ритонавир, салбутамол, тербуталин, препараты зверобой продырявленного. 3) Риск дислипемии. С осторожностью: фторантоны. 4) Усиление действия антикоагулянтов (варфарин, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ.*** Беременность: заменить на инсулинотерапию; или заранее, или сразу после выявления беременности. **Лактация:** противопоказана. **Фертильность.*** **УПРАВЛЕНИЕ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.*** Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии, особенно в начале терапии. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.*** Гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор. **Риск:** кожная сыпь, крапивница, отек Квинке, зрительная, макулолупульная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) и эритематозные буллезные нарушения) и в исключительных случаях оверреактивная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). **Гематологические нарушения** (лимфоцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитопения), повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза), гепатит (в единичных случаях). При назначении холестатической терапии препаратом в начале терапии. **Клиат:** стабилизирующие эффекты, присутствие производных сульфонилмочевины: эритроцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергический васкулит, титанотрофия, повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с развитием холестаза и желтухи) и гепатит, в отдельных случаях приводящие к жизнеугрожающему нарушению функции печени. **ПЕРЕДОЗИРОВАНИЕ.*** В случае систематического приема препарата вводить раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ.*** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.*** Диабетон® МВ – производное сульфонилмочевины, снижает концентрацию глюкозы крови, стимулирует секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса, восстанавливая ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Гиповаскулярные эффекты. **ФОРМА ВЫПУСКА.*** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг: По 14 или 15 таблеток в блистер (ПВЧ/Ал), по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в ланку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости). **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ.*** «Индустриал Серви Индустри», Франция. ООО «СЕРВИ РУС», Россия, АО «Сервиз», 125196 г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9. Тел: (495) 937 0700, факс: (495) 937 0303

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



14. Zoungas S., de Galan B.E., Ninomiya T., et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: new results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2009; 32 (11): 2068–2074.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care*. 2011; 34 (Suppl. 1): S11–S61.
16. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007; 50 (6): 1140–1147.
17. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S., Chittock D.R., et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (13): 1283–1297.
18. Becker A., Bos G., de Vegt F., et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (15): 1406–1413.
19. Tran K., Reaven P. Review of the veteran affairs diabetes trial: Lessons learned. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020; 21 (4): 537–546.
20. Wu H., Lau E.S.H., Ma R.C.W., et al. Secular trends in all-cause and cause-specific mortality rates in people with diabetes in Hong Kong, 2001–2016: a retrospective cohort study. *Diabetologia*. 2020; 63 (4): 757–766.
21. Rosenstock J., Marx N., Kahn S.E., et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2013; 10 (4): 289–301.
22. Аметов А., Камынина Л. Управление сахарным диабетом типа 2 в период религиозного поста. *Врач*. 2014; 7: 28–31.
23. Filion K.B., Douros A., Azoulay L., et al. Sulfonylureas as initial treatment for type 2 diabetes and the risk of adverse cardiovascular events: a population-based cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019; 85 (10): 2378–2389.
24. Rados D.V., Pinto L.C., Remonti L.R., et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med.* 2016; 13 (4): e1001992.
25. Simpson S.H., Lee J., Choi S., et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3 (1): 43–51.
26. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
27. Gregorio F., Ambrosi F., Cristallini S., et al. Therapeutical concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic A- and B-cell function. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1992; 18 (3): 197–206.
28. Hosker J.P., Rudenski A.S., Burnett M.A., et al. Similar reduction of first- and second-phase B-cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. *Metabolism*. 1989; 38 (8): 767–772.
29. Davis S.N. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2004; 3718 (6): 367–376.
30. Scherthaner G., Grimaldi A., Di-Mario U., et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 3734 (8): 535–542.
31. Шестакова М.В., Викулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND. *Сахарный диабет*. 2011; 14 (3): 96–102.
32. Zaccardi F., Jacquot E., Cortese V., et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22 (12): 2417–2426.
33. Hassanein M., Al Sifri S., Shaikh S., et al. A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 163: 108154.
34. Elkrief L., Rautou P.E., Sarin S., et al. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int.* 2016; 36 (7): 936–948.
35. Yen F.S., Lai J.N., Wei J.C., et al. Sulfonylureas may be useful for glycemic management in patients with diabetes and liver cirrhosis. *PLoS One*. 2020; 15 (12): e0243783.
36. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск, доп. М., 2019.

Gliclazide MV: Proven Efficacy and Safety

E.V. Ivannikova, PhD, E.N. Dudinskaya, MD, PhD

Russian Gerontology Research and Clinical Centre of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Ekaterina N. Dudinskaya, katharina.gin@gmail.com

To date, sulphonylurea derivatives occupy a leading position in the structure of diabetes mellitus therapy. The article discusses the effectiveness and safety of the use of sulphonylurea derivatives in order to compensate for carbohydrate metabolism, including in comparison with other classes of hypoglycemic drugs. Special emphasis is placed on cardiovascular safety.

Key words: hypoglycemia, type 2 diabetes mellitus, gliclazide MV, cardiovascular complications, dyslipidemia

XXX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2023

10.04 - 11.04

НА НОВОЙ ПЛОЩАДКЕ
ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

12.04 - 13.04
ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса: info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



Эффективность витаминов группы В при разных нозологических формах

О.А. Шавловская, д.м.н., проф.¹, И.А. Бокова, к.м.н.²

Адрес для переписки: Ольга Александровна Шавловская, shavlovskaya@1msmu.ru

Для цитирования: Шавловская О.А., Бокова И.А. Эффективность витаминов группы В при разных нозологических формах. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (1): 40–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-1-40-47

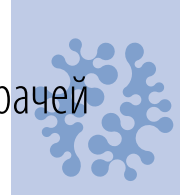
Витамины группы В заслуживают особого внимания, потому что принимают активное участие в регуляции деятельности почти всех систем, обладают нейротропным действием. Среди витаминов группы В наиболее часто используются В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин), В₁₂ (кобаламин), которые назначаются как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими средствами внутримышечно или перорально. Другие витамины группы В редко используются самостоятельно – обычно в сочетании с другими витаминами или биологически активными добавками.

Тиамин отвечает за метаболизм нервных тканей, выработку ацетилхолина, который участвует в углеводном обмене и связанных с ним энергетическом, жировом, белковом, водно-солевом обменах, оказывает регулирующее воздействие на трофику и нервную систему. Разные формы витамина В₁, такие как тиамин дисульфид, тиамин гидрохлорид, бенфотиамин, обладают противоболевым и противоопухолевым эффектами.

Пиридоксин оказывает антиоксидантное воздействие, его фосфорилированная форма – пиридоксальфосфат участвует в декарбоксилировании аминокислот, образовании физиологически активных аминов (адреналина, серотонина, дофамина, тирамина). Полинейропатии (ПНП) различного генеза (диабетическая, алкогольная, дисметаболическая) являются мишенью пиридоксина. Кобаламин необходим в качестве кофактора реакции цитозольной метионинсинтазы и реакции митохондриальной метималонил-КоА-мутазы. Дефицит витамина В₁₂ может проявляться нарушениями в системе кроветворения, ПНП, когнитивными расстройствами.

Другие витамины группы В активно участвуют в метаболических процессах. Витамин В₂ (рибофлавин) используется организмом для метаболизма жиров, белков и углеводов в глюкозу для получения энергии, в окислительно-восстановительных процессах, выработке эритроцитов, В₃ (ниацин) участвует в процессах анаболизма и катаболизма, В₄ (холин) необходим для синтеза ацетилхолина, бетаина и фосфолипидов, В₅ (пантотенат) важен для синтеза кофермента А, при дефиците которого развивается тяжелое повреждение области базальных ганглиев, сопровождающееся прогрессирующими когнитивными и двигательными нарушениями, В₇ (биотин), В₈ (инозитол), В₉ (фолиевая кислота) и В₁₀ (парааминобензойная кислота) требуются для нормального функционирования организма. При сочетанном дефиците витаминов В₁, В₂, В₆ и В₁₂ повышается риск развития депрессии. В терапии заболеваний, связанных с дефицитом витаминов группы В, для усиления эффекта следует назначать комплекс витаминов.

Ключевые слова: тиамин, пиридоксин, кобаламин, холин, фолиевая кислота, дефицит витаминов группы В, комплекс витаминов группы В



Введение

Витамины – низкомолекулярные, в основном экзогенные биологически активные вещества, предупреждающие определенные нарушения обмена веществ и состояния здоровья. Они обеспечивают нормальное течение всех видов обмена веществ, процессов роста и регенерации. В человеческом организме витамины практически не синтезируются или их синтез происходит в недостаточном количестве, поэтому они должны в определенном количестве поступать в организм извне.

Витамины отличаются большим разнообразием по строению и биологической активности.

По физико-химическим свойствам витамины подразделены на две группы: жирорастворимые (витамины А, D, Е, К) и водорастворимые (витамины В, С, Н, Р и др.) [1]. Биологическая роль жирорастворимых витаминов обусловлена их участием в обеспечении нормального функционального состояния клеточных мембран различного типа. Водорастворимые витамины обычно выступают в роли коферментов.

Особого внимания заслуживают витамины группы В, которые обладают нейротропным действием и принимают активное участие в метаболизме нервной ткани, регуляции деятельности почти всех систем. Так, витамин В₁ отвечает за метаболизм нервных тканей, выработку ацетилхолина (нейромедиатора, поддерживающего тонус мускулатуры внутренних органов), липидный и белковый обмен, витамин В₂ – за окислительно-восстановительные процессы, защиту от ультрафиолетового излучения, выработку эритроцитов, поддержку репродуктивной системы, витамин В₃ – за клеточный синтез, циркуляцию крови, выработку гормонов, поддержку центральной нервной системы, витамин В₅ – за стимуляцию надпочечников, поддержку здоровья кожи, укрепление иммунитета, витамин В₆ – за метаболизм нервных клеток, баланс половых гормонов, предотвращение гипертонии, витамин В₇ – за клеточное дыхание, углеводный обмен, регуляцию уровня глюкозы, витамин В₉ – за нормальное протекание беременности, развитие эмбриона, синтез нейромедиаторов, витамин В₁₂ – за свертывание крови, выработку лейкоцитов, предотвращение накопления жира в печени, нормализация артериального давления, насыщение клеток кислородом.

Исследования последних лет открывают новый взгляд на свойства витаминов группы В.

Механизмы действия

Витамин В₁ – тиамин

Витамин В₁ необходим для окислительного декарбоксилирования кетокислот (пировиноградной и молочной), синтеза ацетилхолина, который участвует в углеводном обмене и связанных с ним энергетическом, жировом, белковом и водно-солевом обменах, регулирования трофики и деятельности нервной системы. В организме человека тиамин

в результате процессов фосфорилирования превращается в кокарбоксилазу, которая является коферментом многих ферментных реакций. Он активно участвует в проведении нервного возбуждения в синапсах. Тиамин оказывает выраженное положительное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, участвует в обеспечении энергетических процессов в нервных клетках, нормальном функционировании аксоплазматического тока [2].

Тиамин является важным водорастворимым витамином, который активно участвует в энергетическом обмене. Тиамин признан одним из основных кофакторов метаболизма углеводов и аминокислот. Активный метаболит тиаминдифосфат является кофактором в комплексе пируватдегидрогеназы, комплексе α -кетоглутаратдегидрогеназы, комплексе дегидрогеназы α -кетокислот с разветвленной цепью, пентозофосфатном пути (цитозольная транскетоллаза) и α -окислении фитановой кислоты (2-гидроксиацил-КоА-лиаза). При дефиците тиамин эти ферменты ограничивают снабжение и цикличность цикла Кребса, что приводит к снижению синтеза аденозинтрифосфата, окислительному повреждению и гибели клеток. Метаболические нарушения при дефиците тиамин обуславливают метаболический ацидоз, а лабораторные исследования часто выявляют повышенную концентрацию лактата. Тиамин в основном транспортируется в эритроцитах и доставляется в области с высокой метаболической потребностью – в головной мозг, сердце, печень, поджелудочную железу, мышцы и нервы. Именно эти системы первыми страдают от дефицита тиамин.

Если метаболические нарушения дефицита тиамин сохраняются, хронический дефицит энергии приводит к значительному истощению и снижению массы тела [2].

Суточная потребность в тиамине составляет 1–2 мг.

Витамин В₂ – рибофлавин

Рибофлавин является водорастворимым и термостойким витамином, который организм использует для метаболизма жиров, белков и углеводов в глюкозу для получения энергии, участвует в окислительно-восстановительных процессах, выработке эритроцитов [3]. Рибофлавин также действует как антиоксидант для правильного функционирования иммунной системы, поддержания здоровья кожи и волос. Эти эффекты реализуются с помощью двух коферментов – флавинмононуклеотида и флавинадениндинуклеотида. Без достаточного количества рибофлавина макроэлементы, такие как углеводы, жиры и белки, не могут усваиваться и поддерживать организм.

При здоровой пищеварительной системе организм может усваивать большую часть питательных веществ из рациона, поэтому важно получать значительное количество рибофлавина из пищевых источников. Рибофлавин содержит желто-зеленый



флуоресцентный пигмент, который придает моче желтый цвет. Витамин B_2 также помогает превращать триптофан в ниацин, который активирует витамин B_6 . Некоторые предотвратимые заболевания, такие как анемия, могут поддаваться лечению при назначении рибофлавина.

Суточная потребность в рибофлавине составляет 2–4 мг.

Витамин B_3 , витамин PP – ниацин, ниацинамид (никотиновая кислота)

Витамин B_3 задействован в процессах анаболизма и катаболизма. Функциональными кофакторами, полученными из витамина B_3 , являются никотинамиддениндинуклеотид ($НАД^+$), его фосфорилированная форма никотинамиддениндинуклеотидфосфат ($НАДФ^+$) и их восстановленные формы ($НАД(Ф)Н$). Эти кофакторы, вместе именуемые пулом $НАД(Ф)Н$, напрямую связаны со всеми важными биоэнергетическими, анаболическими и катаболическими путями во всех формах жизни. Данный пул также способствует посттрансляционным модификациям белков и генерации вторичных мессенджеров [4].

Поскольку $НАД^+$ находится на перекрестке метаболизма и клеточной передачи сигналов, важным направлением является изучение метаболизма витамина B_3 , оценка его роли в процессе старения и развития метаболических заболеваний.

Суточная потребность в ниацине составляет 15–25 мг.

Витамин B_4 – холин

Холин – важнейшее для человека питательное вещество, необходимое для синтеза нейромедиатора ацетилхолина, донора метильной группы, бетаина и фосфолипидов. Холин участвует в широком спектре важнейших физиологических функций на всех этапах жизненного цикла. Он существует как в водорастворимой (свободный холин, фосфохолин, глицерофосфохолин), так и в жирорастворимой (фосфатидилхолин, сфингомиелин) формах.

Различные пищевые формы холина, потребляемые в младенчестве, отличаются от таковых во взрослом возрасте, что можно объяснить первичным источником пищи, где большая часть холина, присутствующая в грудном молоке, находится в водорастворимой форме, в отличие от жирорастворимых форм для продуктов, потребляемых в зрелом возрасте.

Текущие диетические рекомендации по содержанию холина выпущены с целью адекватного (400–500 мг) потребления общего количества холина [5].

Витамин B_5 – пантотенат (пантотеновая кислота)

Пантотеновая кислота является важным нутриентом для синтеза КоА [6]. Врожденные мутации в гене пантотенаткиназы 2 (Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration – PKAN-2), который служит промежуточным звеном в пути синтеза КоА, ассоциированы с заболеванием, известным

как нейродегенерация, связанная с пантотенаткиназой [7]. Данная патология характеризуется тяжелым повреждением области базальных ганглиев, прогрессирующими когнитивными и двигательными нарушениями, схожими с паркинсонизмом. В проведенном исследовании с помощью методов целенаправленной сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии выявлено резкое снижение уровня пантотеновой кислоты в определенных участках тканей головного мозга (мозжечке, моторной коре, первичной зрительной коре, гиппокампе, черной субстанции, средней височной извилине, продолговатом мозге, поясной извилине и мосте). При болезни Паркинсона отмечено значительное снижение уровня пантотеновой кислоты преимущественно в мозжечке, черной субстанции, продолговатом мозге, при болезни Альцгеймера и болезни Хантингтона – в мозжечке, при болезни Хантингтона – в черной субстанции, путамене, средней лобной извилине, энторинальной коре, при болезни Альцгеймера – в моторной коре, первичной зрительной коре, гиппокампе, средней височной извилине, поясной извилине [6].

Суточная потребность в пантотеновой кислоте составляет 5–10 мг.

Витамин B_6 – пиридоксин

Витамин B_6 оказывает антиоксидантное воздействие, поддерживает синтез транспортных белков в осевых цилиндрах. Фосфорилированная форма пиридоксина – пиридоксальфосфат является коферментом ряда ферментов, влияющих на все этапы неокислительного метаболизма аминокислот. Пиридоксальфосфат участвует в декарбоксилировании аминокислот и, следовательно, в образовании физиологически активных аминов, таких как адреналин, серотонин, дофамин, тирамин. Участие в трансаминировании аминокислот обуславливает вовлечение пиридоксальфосфата в анаболические и катаболические процессы. Он является коферментом таких трансаминаз, как глутамат-оксалоцетат-трансаминаза, глутамат-пируват-трансаминаза, γ -аминобутировая кислота, α -кетоглутарат-трансаминаза. Кроме того, он задействован в различных реакциях распада и синтеза аминокислот.

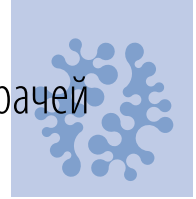
Витамин B_6 вовлечен в четыре этапа метаболизма триптофана [8].

Суточная потребность в пиридоксине составляет 2,0–2,5 мг.

Витамин B_7 – биотин

Дефицит биотина встречается крайне редко. Традиционная роль биотина – важный кофактор для 5-биотин-зависимых карбоксилаз [9].

Несмотря на редкость симптоматического дефицита биотина, беременность является клиническим состоянием, вызывающим особое беспокойство в отношении биотинового статуса, поскольку предельная степень дефицита биотина, возникающая спонтанно



при нормальной беременности, может стать причиной развития тератогенных дефектов. Суточная потребность в биотине составляет 150–200 мкг.

Витамин В₈ – инозит, инозитол (фитиновая кислота)

Витамин В₈ – водорастворимый витамин, отвечающий за качественное функционирование нервной и репродуктивной систем. Он также влияет на качество волос и кожи.

В последнее время инозитолы, особенно мио-инозитол и инозитол гексакисфосфат, также известные как фитиновая кислота или IP6, привлекают все большее внимание вследствие их роли в многочисленных полезных эффектах для здоровья. Известно, что эти молекулы снижают резистентность к инсулину, повышают чувствительность к инсулину и обладают разнообразными свойствами, начиная с передачи сигналов клеткам и заканчивая метаболизмом. Инозитолпирофосфаты, образующиеся из IP6, повышают клеточную энергетику за счет усиления гликолиза и митохондриальной функции, а также противодействуют нарушениям обмена веществ и улучшают резистентность к инсулину [10].

Суточная потребность в инозите составляет 500–1000 мг.

Витамин В₉ – фолиевая кислота

Фолиевая кислота и метаболитически связанные витамины группы В необходимы для нормального функционирования мозга во всех возрастных группах, что обусловлено их специфической ролью в производстве S-аденозилметионина – универсального донора метильной группы, участвующей в продукции нейротрансмиттеров [11].

Получены данные о том, что материнский статус фолиевой кислоты во время беременности может влиять на развитие нервной системы и поведение потомства. Низкая концентрация фолиевой кислоты и повышенная концентрация гомоцистеина в крови напрямую связаны со снижением когнитивных функций в общей популяции.

Суточная потребность в фолиевой кислоте составляет 200 мкг.

Витамин В₁₀ – парааминобензойная кислота

Парааминобензойная кислота – один из компонентов фолиевой кислоты. Она синтезируется бактериями в кишечнике. Данная кислота оказывает антиреотоксическое воздействие, а также участвует в процессах, обеспечивающих пигментацию волос и кожи.

Суточная потребность в парааминобензойной кислоте составляет 80–90 мг [1].

Витамин В₁₂ – кобаламин (цианокобаламин)

Из водорастворимых витаминов цианокобаламин характеризуется самой низкой суточной потребностью.

Витамин В₁₂ обладает рядом уникальных свойств, включая сложный путь его всасывания и усвоения, требующий неповрежденной функции желудка и конечной части тонкой кишки, энтерогапатический путь и несколько специальных связывающих белков и шаперонов.

Данный витамин необходим в качестве кофактора только для двух реакций: реакции цитозольной метионинсинтазы и реакции митохондриальной метималонил-КоА-мутазы.

К причинам дефицита витамина В₁₂ относятся нарушение всасывания и дефекты доставки и усвоения его клетками, а также ограниченное потребление с пищей. Нарушение любой из этих реакций приводит к дефициту витамина В₁₂.

Дефицит витамина В₁₂ чаще встречается в пожилом и старческом возрасте из-за более высокой распространенности нарушений всасывания. Последствия и тяжесть дефицита витамина В₁₂ варьируются в зависимости от его степени и продолжительности [12]. Суточная доза кобаламина составляет 2–3 мкг.

Терапевтические эффекты

Практически любое соматическое нарушение сопровождается астенической симптоматикой, свидетельствующей об истощении психофизиологических ресурсов организма, то есть астенией [13].

Дефицит витаминов группы В может развиваться и у здоровых людей на фоне курения, употребления кофе, чая и алкоголя. Таким категориям не нужны большие лечебные дозы, им будет достаточно профилактических доз.

Назначение витаминов группы В рекомендуется в случаях, сопровождающихся дефицитом или увеличением потребности в них [1]:

- при повышенных физических нагрузках;
- в период длительного нервного перенапряжения и стрессов;
- при неполноценном и несбалансированном питании (ограничивающие диеты);
- при хроническом алкоголизме.

К наиболее часто используемым витаминам группы В относятся витамины В₁, В₆, В₁₂.

Дефицит тиамин проявляется дисметаболическими расстройствами, нарушением функции желудочно-кишечного тракта, вызывает изменения в нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и костно-мышечной системах.

Альгетический эффект тиамин обусловлен его опосредованным влиянием на центральную нервную систему посредством воздействия на метаболизм γ-аминомасляной кислоты и серотонина.

Бенфотиамин, жирорастворимое производное тиамин, фосфорилируется до двух биологически активных коферментов – тиамин дифосфата и тиамин трифосфата. Тиамин дифосфат является коферментом пируватдекарбоксилазы, 2-оксиглютаратдегидрогеназы и транскетолазы, участвуя таким образом в пентозофосфатном цикле окисления глюкозы (в переносе альдегидной группы) [14].



Водорастворимый тиамин (тиамина гидрохлорид) при приеме внутрь интенсивнее накапливается в тканях мозга в отличие от жирорастворимого (бенфотиамина), который более интенсивно накапливается в крови и печени. Кроме того, бенфотиамин не может проникать через гематоэнцефалический барьер, поэтому не поступает в центральную нервную систему и действует на периферическом уровне, а тиамина гидрохлорид действует и на периферическом, и на центральном уровнях [15].

При хроническом дефиците тиамина в пище развивается дистальная сенсомоторная полинейропатия, напоминающая алкогольную и диабетическую полинейропатию.

Хемореактомный анализ показал, что тиамина дисульфид может ингибировать молекулярные рецепторы, вовлеченные в регуляцию артериального давления: адренорецепторы, рецепторы вазопрессина, ангиотензина [16]. Тиамина дисульфид в большей степени, чем бенфотиамин, способен ингибировать обратный захват серотонина, повышать уровень серотонина, ингибировать рецептор бензодиазепина и обратный захват дофамина, усиливать высвобождение ацетилхолина в нейронах. Эти молекулярные эффекты соответствуют седативному и противосудорожному свойствам тиамина дисульфида. Кроме того, указывается на существование у тиамина дисульфида нейропротективного, противовоспалительного, нормолипидемического и противоопухолевого действия.

Важно отметить, что противоопухолевый эффект способны оказывать все три формы витамина B_1 – тиамина дисульфид, тиамина гидрохлорид, бенфотиамин [16].

В экспериментальных исследованиях также были продемонстрированы противоопухолевые эффекты сочетанного применения витаминов B_1 , B_6 и B_{12} [17]. В одном из исследований, проведенном в Корее, с участием 9848 взрослых было показано, что увеличение ежедневного потребления витаминов B_1 и/или B_3 благодаря регулярным диетам позволяет снизить риск развития депрессии [18].

Установлено, что добавки рибофлавина (витамина B_2) могут уменьшить частоту и продолжительность приступов мигрени без серьезных побочных эффектов у взрослых. В настоящее время рибофлавин считается безопасным и хорошо переносимым средством для предотвращения симптомов мигрени у взрослых, однако доказательств для рекомендации его в качестве дополнительной терапии мигрени у детей недостаточно [19].

Витамин B_3 может компенсировать дефицит $НАД^+$, который задействован в окислительно-восстановительных реакциях [20].

Дефицит витамина B_6 приводит к развитию полинейропатии при РОЕМС-синдроме [21]. РОЕМС наблюдается у больных с парапротеинемическими формами гемобластозов и является ведущим в клинической

картине синдрома хронической прогрессирующей сенсомоторной полинейропатии. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано, что прием витамина B_6 (пиридоксина гидрохлорида) в дозе 240 мг перед сном в течение пяти дней подряд влияет на качество сна и сновидения [8].

Недостаток пиридоксина приводит к развитию сенсорной нейропатии, которая возникает на фоне неправильного питания, нарушения всасывания, повышенной потери питательных веществ (при диализе), аутоиммунных состояний, пернициозной анемии и приема некоторых препаратов, препятствующих усвоению питательных веществ [22]. Практикующие неврологи рекомендуют назначать пиридоксин в дозах, не превышающих 50 мг/сут [23].

Дефицит витамина B_{12} рассматривается как фактор риска развития саркопении у лиц пожилого и старческого возраста (снижение функций многих физиологических систем, сопровождающееся уязвимостью к стрессорам), скелетно-мышечных заболеваний, когнитивных нарушений, неврологических и психических симптомов [24]. Когнитивные расстройства, которые являются ключевым признаком хронической ишемии мозга и во многом определяют тяжесть состояния, развиваются не только при структурном поражении центральной нервной системы. Они могут быть дисметаболической природы, в том числе B_{12} -дефицитарной этиологии. Недостаток кобаламина в первую очередь проявляется пернициозной анемией. У многих лиц с дефицитом витамина B_{12} развивается подострая дегенерация спинного мозга с поражением задних канатиков, а у относительно небольшого числа больных формируется дистальная сенсорная периферическая полинейропатия [25]. В пожилом возрасте нарушение когнитивных функций (дефицит внимания, его концентрации, нарушение способности ориентации в меняющейся обстановке, снижение памяти, особенно на текущие события, замедленность мышления, быстрая истощаемость при напряженной умственной работе, сужение круга интересов) может быть связано с дефицитом витамина B_{12} [25].

Таргетное назначение

Целесообразность применения не одного витамина группы В, а их комплекса обусловлена потенцированием действия друг друга. Такая композиция показана при различных заболеваниях, ассоциирующихся с недостаточностью витаминов группы В.

Основное фармакологическое действие комплекса витаминов группы В – стимулирование метаболизма в центральной нервной системе и регенерация процессов в нервной ткани.

Метаболическая терапия заключается в применении лекарственных средств, содержащих вещества, свойственные внутренней среде организма и обладающие первично метаболическим действи-



ем. В отличие от абсолютного большинства других лекарственных средств витамины группы В влияют на обмен веществ не через регулирующие механизмы, а через непосредственное включение в биохимические процессы в качестве субстратов, коферментов, кофакторов или других участников метаболизма (энергетического, пластического, электролитного и др.).

Молекулы тиамин гидрохлорида и тиамин дисульфида способны ингибировать провоспалительный фермент циклооксигеназу 2. Нередко при болевом синдроме для кумуляции эффекта назначают комплекс основных витаминов В₁, В₆, В₁₂, например при полинейропатии, невралгиях, боли в шее, боли в нижней части спины, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [26]. В 2020 г. опубликованы результаты метаанализа, целью которого было сравнить эффективность диклофенака в сочетании с витаминами группы В с эффективностью монотерапии диклофенаком при лечении боли в нижней части спины. Комбинированная терапия ассоциировалась со значительным сокращением продолжительности лечения (около 50%) по сравнению с монотерапией ($p < 0,00001$) [27].

Наиболее часто используемые схемы назначения витаминов группы В при болевых синдромах включают два этапа [28]. На первом этапе для терапии острого болевого синдрома рекомендуется инъекционная форма витаминов группы В, на втором этапе для профилактики хронизации и рецидивирования боли – пероральная.

Комбинация тиамин, пиридоксин и цианокобаламина нормализует рефлекторные реакции, устраняет нарушение чувствительности, повышает скорость проведения возбуждения по нервным волокнам, обеспечивает умеренное анальгетическое воздействие, что оказывает влияние на ноцицептивный компонент боли [29]. Метаболический эффект пиридоксин в отношении нейропатического компонента боли успешно используется для профилактики хронизации болевого синдрома [14]. Витамины группы В уже давно рассматриваются как адьювантная обезболивающая терапия при острой или обострении хронической неспецифической боли в спине.

Вследствие нейропротективного эффекта витамины группы В активно используются при нейропатической боли, которая нередко сопровождается нейропатией различного генеза – диабетическую, алкогольную, дисметаболическую.

В последнее время особая роль в возникновении когнитивных нарушений отводится дефициту витаминов В₁₂ и В₉ (фолиевая кислота) [30]. Дефицит витамина В₁₂ и/или В₉ обнаруживается у 10–30% лиц старше 75 лет и часто связан с деменцией [31]. Установлено, что пожилые люди подвержены более высокому риску развития дефицита витамина В₁₂ [32] из-за ряда распространенных в данной популяции заболеваний, в частности мальабсорб-

ции, или последствий нежелательных лекарственных реакций, например на фоне приема антацидов и метформина, которые могут изменить всасывание витамина В₁₂ и дальнейшую его утилизацию [33]. В связи с этим для коррекции симптомов даже тяжелых когнитивных нарушений (деменции) в схему комплексной терапии нередко вводят витамин В₁₂ [34]. В одном из систематических обзоров, который включал информацию о пероральной и назальной терапии витамином В₁₂ пациентов старше 70 лет, было отмечено, что пероральное применение витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг/сут оказалось адекватным для устранения его дефицита при хорошем профиле безопасности [35]. Было также подчеркнуто, что пероральный прием витамина В₁₂ позволяет избежать дискомфорта, который испытывают пациенты от ежемесячных внутримышечных инъекций.

Заключение

Спектр применения витаминов группы В весьма разнообразен. Их назначают в комплексной терапии при полинейропатии различного генеза (диабетической, алкогольной), нейропатии периферических нервов (лицевого нерва, туннельных синдромов кисти), невралгии тройничного нерва и межреберных нервов (опоясывающем герпесе), при вертеброгенных болевых синдромах (радикулопатиях), мышечно-тонических синдромах, когнитивных нарушениях, анемии, мигрени, астении. Они способны оказывать противоопухолевое воздействие, нормализовать липидный спектр, влиять на адренорецепторы, рецепторы вазопрессина и ангиотензина, проявлять нейропротективную активность.

Добавление витаминов группы В в терапевтических дозах в качестве вспомогательного средства к основной терапии болевого синдрома при полинейропатии, нейропатии, радикулопатии, скелетно-мышечных болях может уменьшить болевые ощущения, потребности в анальгетиках и нестероидных противовоспалительных препаратах, увеличить подвижность пациента, улучшить его функциональное состояние.

Витамины группы В включены в клинические рекомендации Российского общества по изучению боли 2018 г. [36]. В частности, они рассматриваются как средства дополнительной терапии, позволяющие усилить действие препаратов первой линии лечения периферической нейропатической боли (класс доказательности III, сила рекомендаций В). Витамин В₁₂ также включен в Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 и 2021 гг. [37, 38].

Назначение комплекса витаминов группы В может позволить решить ряд вопросов, касающихся недостатка или дефицита витаминов группы В при различных функциональных состояниях, физических нагрузках, стрессе, ряде соматических, неврологических и других хронических заболеваний. 🌐



Литература

1. Марочков А.В., Точило С.А., Шваренок В.В., Мигунова У.С. Применение витаминов и микроэлементов в комплексном лечении критических состояний и синдрома полиорганной дисфункции. Методические рекомендации. Витебск, 2019.
2. Smith T.J., Johnson C.R., Koshy R. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2021; 1498 (1): 9–28.
3. Wu Y., Zhang L., Li S., Zhang D. Associations of dietary vitamin B1, vitamin B2, vitamin B6, and vitamin B12 with the risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* 2022; 80 (3): 351–366.
4. Makarov M.V., Trammell S.A.J., Migaud M.E. The chemistry of the vitamin B₃ metabolome. *Biochem. Soc. Trans.* 2019; 47 (1): 131–147.
5. Wiedeman A.M., Barr S.I., Green T.J. Dietary choline intake: current state of knowledge across the life cycle. *Nutrients.* 2018; 10 (10): 1513.
6. Scholefield M., Church S.J., Xu J., et al. Substantively lowered levels of pantothenic acid (vitamin B₅) in several regions of the human brain in Parkinson's disease dementia. *Metabolites.* 2021; 11 (9): 569.
7. Hayflick S.J. Defective pantothenate metabolism and neurodegeneration. *Biochem. Soc. Trans.* 2014; 42 (4): 1063–1068.
8. Aspy D.J., Madden N.A., Delfabbro P. Effects of vitamin B6 (Pyridoxine) and a B complex preparation on dreaming and sleep. *Percept. Mot. Skills.* 2018; 125 (3): 451–462.
9. Mock D.M. Biotin: from nutrition to therapeutics. *J. Nutr.* 2017; 147 (8): 1487–1492.
10. Chatree S., Thongmaen N., Tantivejkul K., et al. Role of inositols and inositol phosphates in energy metabolism. *Molecules.* 2020; 25 (21): 5079.
11. McGarel C., Pentieva K., Strain J.J., et al. Emerging roles for folate and related B-vitamins in brain health across the lifecycle. *Proc. Nutr. Soc.* 2015; 74 (1): 46–55.
12. Green R., Miller J.W. Vitamin B₁₂ deficiency. *Vitam. Horm.* 2022; 119: 405–439.
13. Шавловская О.А. Терапия астении и связанных с ней состояний препаратами витаминно-минерального комплекса. *Медицинский совет.* 2015; 17: 55–61.
14. Раменская Г.В., Петухова О.А., Смирнов В.В. Применение препаратов витамина В1 с различной растворимостью в жирах/маслах и водных средах: клинико-фармакологические аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012; 4: 67–70.
15. Шавловская О.А., Бокова И.А. Комбинированные витаминные препараты в терапии болевого синдрома. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (15): 10–16.
16. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В., Федотова Л.Э. Хемореактомный анализ молекул тиамин дисульфида, тиамин гидрохлорида и бенфотиамина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017; 9 (2): 50–57.
17. Стаховская Л.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Филимонова М.В. Противоопухолевые эффекты сочетанного применения витаминов В₁, В₆ и В₁₂. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017; 9 (4): 101–105.
18. Nguyen H.D., Oh H., Kim M.-S. Mixtures modeling identifies vitamin B₁ and B₃ intakes associated with depression. *J. Affect. Disord.* 2022; 301: 68–80.
19. Namazi N., Heshmati J., Tarighat-Esfanjani A. Supplementation with riboflavin (vitamin B₂) for migraine prophylaxis in adults and children: a review. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2015; 85 (1–2): 79–87.
20. Li F., Fushima T., Oyanagi G., et al. Nicotinamide benefits both mothers and pups in two contrasting mouse models of preeclampsia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016; 113 (47): 13450–13455.
21. Yasuda H., Furukawa Y., Nishioka K., et al. Vitamin B₆ deficiency as a cause of polyneuropathy in POEMS syndrome: rapid recovery with supplementation in two cases. *Hematology.* 2022; 27 (1): 463–468.
22. Gwathmey K.G., Grogan J. Nutritional neuropathies. *Muscle Nerve.* 2020; 62 (1): 13–29.
23. Ghavanini A.A., Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2014; 16 (1): 25–31.
24. Pyrgioti E.E., Karakousis N.D. B₁₂ levels and frailty syndrome. *J. Frailty Sarcopenia Falls.* 2022; 7 (1): 32–37.
25. Пизова Н.В. Когнитивные нарушения при некоторых дисметаболических и дефицитарных состояниях. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (9): 121–127.
26. Geller M., Mibielli M.A., Nunesetal C.P. Comparison of the action of diclofenac alone versus diclofenac plus B vitamins on mobility in patients with low back pain. *J. Drug Assess.* 2016; 5 (1): 1–3.
27. Calderon-Ospina C.-A., Nava-Mesa M.O., Arbeláez Ariza C.E. Effect of combined diclofenac and b vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Med.* 2020; 21 (4): 766–781.
28. Шавловская О.А. Использование витаминов группы В в комплексной терапии болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (9): 118–123.
29. Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Роль витаминов группы В в лечении диабетической полинейропатии. *Медицинский совет.* 2010; 7: 18–20.



30. Камчатнов П.Р., Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина В, фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии. Клиницист. 2015; 1: 18–23.
31. Marchi G., Busti F., Zidanes A.L., et al. Cobalamin deficiency in the elderly. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2020; 12 (1): e2020043.
32. Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И., Юхновская Ю.Д. Кобаламин в комплексной терапии и профилактике когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (3): 120–125.
33. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шульпекова Ю.О., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина В12. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (4): 122–129.
34. Djukic M., Wedekind D., Franz A., et al. Frequency of dementia syndromes with a potentially treatable cause in geriatric in-patients: analysis of a 1-year interval. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015; 265 (5): 429–438.
35. Andres E., Zulfiqar A.-A., Vogel T. State of the art review: oral and nasal vitamin B₁₂ therapy in the elderly. *QJM.* 2020; 113 (1): 5–15.
36. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018; 4 (58): 5–41.
37. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2019; 24 (S1): 1–222.
38. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.

Vitamins B Effectiveness in Different Nosological Forms

O.A. Shavlovskaya, MD, PhD, Prof.¹, I.A. Bokova, PhD²

¹ International University of Restorative Medicine

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga A. Shavlovskaya, shavlovskaya@lmsmu.ru

B vitamins deserve special attention because they take an active part in the regulation of almost all systems activity, have a neurotropic effect. Among all B vitamins, the most actively used are B₁ (thiamine), B₆ (pyridoxine), B₁₂ (cobalamin), which are prescribed both in monotherapy and in combination, intramuscularly or orally. Other B vitamins are rarely used alone, only in combination with other vitamins or biologically active supplements (dietary supplements).

Thiamine is responsible for the metabolism of nerve tissues, the production of acetylcholine, which participates in carbohydrate metabolism and related energy, fat, protein, water-salt metabolism, has a regulating effect on trophism and the activity of the nervous system. Different forms of vitamin B₁ (thiamine disulfide, thiamine hydrochloride, benfotiamine) have an analgesic effect, exhibit an antitumor effect.

Pyridoxine exhibits an antioxidant effect, its phosphorylated form (pyridoxal phosphate) participates in the decarboxylation of amino acids, in the formation of physiologically active amines (adrenaline, serotonin, dopamine, tyramine). Polyneuropathy (PNP) of various genesis (diabetic, alcoholic, dysmetabolic) is a target for pyridoxine.

Cobalamin is required as a co-factor of the cytosolic methionine synthase reaction and the mitochondrial methylmalonyl-CoA mutase reaction. Vitamin B₁₂ deficiency can be manifested by disorders in the hematopoiesis system, PNP, cognitive disorders.

Other B vitamins are actively involved in metabolic processes: B₂ (riboflavin) is used by the body to metabolize fats, proteins and carbohydrates into glucose for energy, participates in redox processes, the production of red blood cells, B₃ (niacin) participates in the processes of anabolism and catabolism, B₄ (choline) is necessary for the synthesis of acetylcholine, betaine and phospholipids, B₅ (pantothenate) necessary for the synthesis of co-enzyme A, with a deficiency of which severe damage to the basal ganglia region develops, accompanied by progressive cognitive and motor disorders, B₇ (biotin), B₈ (inositol), B₉ (folic acid), B₁₀ (paraaminobenzoic acid) are necessary for normal body functioning.

With a combined deficiency of vitamins B₁, B₂, B₆ and B₁₂, there is an increased risk of depression. In the treatment of diseases associated with B vitamins deficiency, a complex of vitamins should be prescribed to enhance the effect.

Key words: thiamine, pyridoxine, cobalamin, choline, folic acid, vitamin B deficiency, complex vitamins B



Эволюция подходов к управлению глюкозой у пациентов с сахарным диабетом

Контроль гликемии является основой современной концепции достижения ожидаемой продолжительности жизни у больных сахарным диабетом (СД), сопоставимой с продолжительностью жизни лиц с нормальным углеводным обменом. Эволюции подходов к управлению глюкозой у пациентов с СД было посвящено выступление Натальи Альбертовны ЧЕРНИКОВОЙ, к.м.н., доцента кафедры эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, состоявшееся при поддержке компании «Асцензия» в рамках конференции «Коморбидный пациент с сахарным диабетом» (Москва, 16 февраля 2023 г.). Особый акцент был сделан на современных технологических возможностях непрерывного мониторинга гликемии и структурированном самоконтроле.

Передовые медицинские технологии являются важной частью современной эндокринологии. Н.А. Черникова, сделав небольшой экскурс в историю развития технологий, применяемых в управлении сахарным диабетом (СД), отметила, что с 1960-х гг. стало доступным тестирование гликемии, в 1970-х гг. были апробированы первые примитивные помпы, в 1980-х гг. оценка гликемии получила более широкое распространение, в 1990-х гг. появились компактные глюкометры, а в 2000-х гг. начали применять непрерывное мониторирование гликемии (НМГ)¹.

В настоящее время в клинической практике цифровые технологии стали более доступными². Как следствие, все больше пациентов используют современные технологии для контроля СД. Это также касается непрерывного мониторирования гликемии

и флеш-мониторинга глюкозы (ФМГ). Благодаря такому варианту самоконтроля пациент получает не только данные о вариабельности уровня глюкозы в течение суток, но и предупреждение о возможном риске развития гипо- и гипергликемии. Врач, используя технологию непрерывного мониторирования гликемии, может оценить время нахождения пациента в целевом диапазоне (ВЦД) и реализовать индивидуальный подход к лечению.

Согласно международным рекомендациям, время нахождения пациента в целевом диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л) у взрослых пациентов с СД 1 и 2 типов должно составлять более 70%. Нахождение в целевом диапазоне является значимым критерием эффективности и безопасности гликемического контроля. Увеличение ВЦД на 10% приводит к снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) почти на 1%.

НМГ или ФМГ дают представление об уровне глюкозы в крови, трендах и тенденциях, о развитии гипо- или гипергликемии, то есть с их помощью можно получить полную гликемическую картину для оптимизации терапии. При этом необходимость в проколах пальцев отсутствует.

В международном консенсусе по применению НМГ указано, что для оценки гликемического статуса и эффективности терапии данные НМГ следует рассматривать в сочетании с показателями HbA1c у всех пациентов с СД 1 и 2 типов, получающих интенсивную инсулинотерапию и не достигающих целевой гликемии, особенно при возникновении проблем с гипогликемией³. Все больные должны пройти обучение, как интерпретировать и реагировать на данные глюкозы в крови в соответствии с использованным методом мониторинга.

Как было отмечено ранее, непрерывный мониторинг глюкозы выявляет важные события,

¹ Bergenstal R.M., Wilmot E.G. Technology alone can solve the problem of hypoglycemia in diabetes. ADA, 2020.

² Kilvert A., Wilmot E.G., Davies M., Fox C. Virtual consultations: are we missing anything? Pract. Diabetes. 2020; 37 (4): 143–146.

³ Danne T., Nimri R., Battelino T., et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care. 2017; 40 (12): 1631–1640.



Конференция «Коморбидный пациент с сахарным диабетом»

которые невозможно определить с помощью глюкометра⁴. Однако при использовании НМГ не следует исключать применение глюкометра. Последний может быть актуальным при подозрении на неточность системы НМГ. Речь, в частности, идет о быстро меняющихся уровнях глюкозы (> 2 мг/дл/мин), что может вызвать расхождение между результатами НМГ и реальным уровнем глюкозы⁵. Самоконтроль с помощью глюкометров позволяет с высокой точностью определять уровень глюкозы в крови на текущий момент времени.

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2021 г., самоконтроль проводится не менее четырех раз в сутки при использовании НМГ в режиме реального времени или не менее двух раз в сутки при использовании ФМГ для оценки точности и/или калибровки данных мониторинга и решения вопроса о коррекции лечения.

Безусловно, продолжительность мониторинга влияет на результат.

Установлено, что для создания отчета, который позволяет провести оптимальный анализ и принять оптимальное решение, требуются данные как минимум за 14 последовательных дней, при этом процент возможных считываний данных НМГ за этот период должен составлять более 70%.

Оценка трендов и закономерностей в одностороннем комплексном отчете проста. Учитываются данные об уровнях глюкозы и целевые диапазоны, время нахождения в целевых и нецелевых диапазонах, амбулаторный профиль глюкозы для установления проблемных зон, когда пациент выходит из целе-

вого диапазона, суточные профили глюкозы для детального анализа причин выявленных отклонений.

Далее Н.А. Черникова представила клинический случай, обосновывающий важность рассмотренного ранее способа контроля гликемии.

Пациентка С., 50 лет, страдает СД 2 типа в течение пяти лет. Получает фиксированную комбинацию производного сульфонилмочевины и метформина. Отчет позволил выявить у пациентки С. недостаточность ВЦД (53%), прежде всего из-за ночных гипогликемий, и скорректировать терапию.

Таким образом, непрерывный мониторинг колебаний глюкозы помогает:

- ✓ составить четкое представление о характере изменений уровня глюкозы в крови в течение суток;
- ✓ выявить проблемы на пути компенсации диабета, такие как хроническая передозировка инсулина (синдром Сомоджи), высокий уровень глюкозы в крови после недиагностированных гипогликемий, повышение глюкозы в крови в ранние утренние часы (феномен утренней зари), скрытые гипогликемии, неясные гипергликемии;
- ✓ скорректировать сахароснижающую терапию с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Возвращаясь к теме самоконтроля, докладчик подчеркнула, что современное понимание важности самоконтроля гликемии обуславливает определенную кратность систематических измерений. Пациентам с СД 1 типа необходимо измерять гликемию не менее четырех раз в сутки (до еды, через 2 часа после еды, перед

сном, периодически ночью). Для больных СД 2 типа эффективной схемой самоконтроля является следующая: первая неделя – утром натощак и через 2 часа после завтрака, вторая неделя – перед обедом и через 2 часа после обеда, третья неделя – перед ужином и через 2 часа после ужина, четвертая неделя – перед сном и утром натощак. При частом структурированном самоконтроле в течение месяца у лиц с СД 2 типа есть возможность оценить экскурсии гликемии.

Благодаря развитию технологий были разработаны умные глюкометры. Их интеграция с мобильным приложением обеспечивает структурированный самоконтроль и дистанционный контроль. Примером тому служит глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One), интегрированный с мобильным приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes).

Первым шагом в управлении закономерностями является определение гликемических отклонений от нормы: гипогликемии (< 3,9 ммоль/л), гипергликемии натощак и перед едой (> 6,1 ммоль/л), постпрандиальных экскурсий глюкозы (> 2,7 ммоль/л). Далее устанавливается время возникновения отклонений, анализируются возможные их причины, принимается решение о наилучшем плане действий.

Система Контур Плюс Уан, состоящая из глюкометра Контур Плюс Уан и тест-полосок Контур Плюс, интегрированная с мобильным приложением Контур Диабитис, значительно расширяет возможности управления диабетом.

Мобильное приложение Контур Диабитис представляет собой электронный дневник самоконтроля. Оно позволяет пациентам детализировать данные об уровне глюкозы в крови.

⁴ Bode B.W., Schwartz S., Stubbs H.A., Block J.E. Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values. *Diabetes Care*. 2005; 28 (10): 2361–2366.

⁵ American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S97–S112.



Отчет – обзор гликемического профиля за последние 90 дней с показателями глюкозы в крови натощак и после еды. Он отправляется в формате PDF.

Дневник уровня глюкозы в крови – подробный еженедельный отчет со средними значениями глюкозы в крови, инсулина, углеводов и активности. Документ также отправляется в формате PDF.

Данные об уровне глюкозы в крови экспортируются из приложения в виде файла первоначальных данных (CSV-файл), который можно просматривать на разных платформах, включая Microsoft Excel. Показания, хранящиеся в облаке Контур, передаются в виде защищенного файла Microsoft Excel.

Структурированные отчеты можно отправить на электронную почту врачу или распечатать.

Н.А. Черникова привела два примера применения приложения Контур Диабитис пациентами с СД 1 типа на инсулиновой помпе с формированием дневника уровня глюкозы в крови и отчетов, а также анализа течения заболевания.

Глюкометр Контур Плюс Уан и мобильное приложение Контур Диабитис имеют много других возможностей. Так, приложение позволяет фиксировать детали для каждого результата измерения уровня глюкозы, фотографировать то, что было съедено, вручную делать любые примечания, вести дневник физической нагрузки и др.

Технология «Второй шанс» (Second-Chance) дает возможность пациенту в течение 60 секунд повторно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недостаточного заполнения и еще раз измерить уровень глюкозы в крови.

Глюкометр Контур Плюс Уан отличается высокой точностью измерений, превосходящей требования международного стандарта ISO 15197:2013, что было показано в лабораторных условиях⁶. Его точность продемонстрирована даже при более жестком диапазоне отклонений, чем требует ISO 15197:201, – $\pm 9,4\%$ для 95% результатов. В зону А согласительной решетки ошибок попадают 99,8% результатов.

Далее Н.А. Черникова представила результаты апробации глюкометра Контур Плюс Уан с мобильным приложением в отделении эндокринологии Центральной клинической больницы гражданской авиации. Цель исследования – сравнить показатели гликемического контроля у пациентов с СД 1 типа, использовавших глюкометр Контур Плюс Уан с мобильным приложением или традиционные глюкометры без мобильного приложения.

В исследование были включены 20 пациентов с СД 1 типа, которые были разделены на две группы по десять человек. Обе группы были сопоставимы по возрасту ($34,6 \pm 9,6$ года), длительности диабета ($18,5 \pm 6,1$ года), уровню HbA1c ($8,7 \pm 0,8\%$), глюкозы плазмы натощак ($10,6 \pm 2,7$ ммоль/л), частоте мониторинга глюкозы (семь раз в сутки).

В течение 14 дней оценивались следующие показатели гликемического контроля: индекс мониторинга гликемии или расчетный уровень HbA1c ($< 7\%$), ВЦД ($> 70\%$), время нахождения в диапазоне ниже целевого (ВНД) ($< 4\%$), время нахождения в диапазоне выше целевого (ВВД) ($< 25\%$).

Полученные результаты продемонстрировали преимущество глюкометра Контур Плюс Уан с мобильным приложением перед традиционными глюкометрами без приложения. Так, в группе глюкометра Контур Плюс Уан с мобильным приложением по сравнению с группой традиционных глюкометров ВЦД составило 75,2 против 69,9%, ВВД – 22,5 против 26,4%, ВНД – 2,3 против 3,7%, средний уровень глюкозы в крови – 7,6 против 8,4 ммоль/л, значения индекса мониторинга гликемии – 7,1 против 7,9% соответственно.

Данные реальной клинической практики также свидетельствуют, что использование приложения Контур Диабитис снижает вероятность развития гипогликемии у больных диабетом.

Исследование А. Stuhr и соавт. в отношении применения мобильного приложения Контур Диабитис в течение более чем 180 дней у 5870 пациентов с СД позволило сделать вывод, что таковое ассоциируется с лучшим гликемическим контролем⁷. При использовании мобильного приложения вероятность развития гипергликемии была снижена на 36%, гипогликемии – на 60%.

«На сегодняшний день более 2 млн человек скачали и пользуются мобильным приложением Контур Диабитис», – констатировала Н.А. Черникова.

В заключение Н.А. Черникова подчеркнула, что современные технологии позволяют улучшить контроль сахарного диабета, но без обучения они не будут востребованы в полной мере. Каждый эндокринолог должен сам овладеть навыками использования новых технологий и обучить им своих пациентов.

⁶ Bailey T.S., Wallace J.F., Pardo S., et al. Accuracy and user performance evaluation of a new, wireless-enabled blood glucose monitoring system that links to a smart mobile device. J. Diabetes Sci. Technol. 2017; 11 (4): 736–743.

⁷ Stuhr A., Pardo S. Impact of real-world use of the CONTOUR®DIABETES app on glycemic control and testing frequency. DTM, 2018. Poster presented // <https://www.zaloker-zaloker.si/wp-content/uploads/2019/07/Impact-of-real-world-use-of-the-CONTOUR-DIABETES-app-on-glycemic-control-and-testing-frequency.pdf>.

Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!



Contour™
plus ONE»
КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

- Высокая точность, удобство в использовании¹
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»²
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску³
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)

№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

*Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 73643.

2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.

3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10: 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253





XX научно-практическая конференция

ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

в медицинских учреждениях различного профиля:
риски, профилактика, лечение осложнений

ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ
производителей и дистрибьюторов

6 апреля 2023

здание правительства Москвы
Новый Арбат, 36

В ПРОГРАММЕ

- **Диагностика и контроль за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи**
- **Организация работы по обеспечению эпидемиологической безопасности медицинских организаций**
- **Микробиологический мониторинг как составная часть организации контроля за ИСМП**
- **Дезинфекционные мероприятия в обеспечении системы безопасности**
- **Современные подходы к этиологической расшифровке инфекционных заболеваний**

ФОРМАТ ПРОВЕДЕНИЯ

очно и онлайн

ВХОД СВОБОДНЫЙ

Регистрация на сайте www.imfd.ru

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



Eventum
Medical
Consulting



VIII Научно-практическая конференция
с онлайн-трансляцией

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

«Возрастные особенности воспалительных,
метаболических и функциональных
заболеваний ЖКТ. Диагностика и лечение»

29 марта 10:00

Холидей Инн Сокольники
(Москва, ул. Русаковская, 24)



РЕГИСТРАЦИЯ



ТЕЛЕГРАМ

Документация представлена в Комиссию по оценке мероприятий и материалов для НМО

eventumc.com

info@eventumc.com

+7-499-130-25-20

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ТЕРАПИЯ

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» 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 и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно

