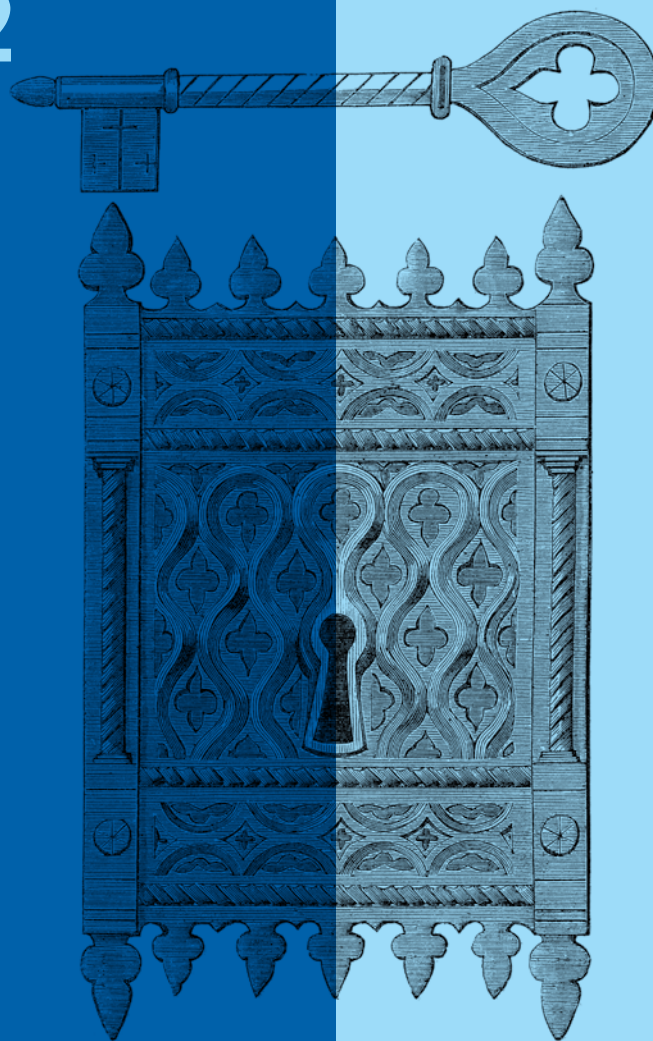


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 2
ТОМ 18
2022

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №1

Влияние гликлазида МВ на клинический и гликемический статус госпитализированных со средней тяжестью COVID-19 больных сахарным диабетом 2 типа

8

Эффективность инсулина деглудек в составе комбинированной сахароснижающей терапии у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа в амбулаторной практике

16

Роль блокады НГЛТ-1 в реализации метаболического и органопротективного действия канаглифлозина

42



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Ежегодная научно-практическая конференция

Сахарный диабет 2 типа в практике врача терапевта и эндокринолога

31 марта 2022, Москва

Председатели:

Петунина Нина Александровна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент 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, Москва

Мкртумян Ашот Мусаелович — доктор медицинских наук, 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» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Место проведения:

г. Москва, здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36

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

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефону +7 (499) 728-06-38

ДОСТИГАЯ ЦЕЛИ

со СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)

ВКЛЮЧЕН
В ЖНВЛП
с 01.01.2022



Стиглатра (эртуглифлозин)

Реклама

ИНГИБИТОР НГЛТ-2 ОТ КОМПАНИИ MSD ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА^{1,2}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Стиглатра. 2. Регистрационное удостоверение № ЛП-005959 от 02.12.2019.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)

Стиглатра (эртуглифлозин): таблетки 5 мг, таблетки 15 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эртуглифлозину или любому другому из компонентов лекарственного препарата; Тяжелая степень почечной недостаточности (данные по эффективности и безопасности отсутствуют); Нарушение функции почек с рСКФ устойчиво ниже 45 мл/мин/1,73 м² или с клиренсом креатинина менее 45 мл/мин или пациенты на диализе; Диабетический кетоацидоз; Сахарный диабет 1 типа; Детский возраст до 18 лет; Беременность и период грудного вскармливания; Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** нарушение функции почек с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина < 60 мл/мин (для начала терапии). **Особые указания.** До начала терапии оценить состояние ОЦК и при необходимости провести его коррекцию. Может наблюдаться симптоматическая гипотензия, особенно у пациентов с нарушением функции почек (рСКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина меньше 60 мл/мин), пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), пациентов, принимающих диуретики или у пациентов, получающих антигипертензивную терапию с гипотензией в анамнезе. При подозрении на диабетический кетоацидоз лечение эртуглифлозином следует немедленно прекратить. Препарат Стиглатра не следует начинать применять у пациентов с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин. Прием препарата Стиглатра следует прекратить, если рСКФ стабильно меньше 45 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина стабильно меньше 45 мл/мин. Может повышать риск гипогликемии при использовании в комбинации с инсулином и/или препаратом секретогогома инсулина. Выведение глюкозы почками может сопровождаться повышением риска инфекций мочевыводящих путей. **Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции.** НР, возникшие за время клинических исследований: очень часто – вульвовагинальные грибковые инфекции и другие грибковые инфекции половых органов у женщин, часто – кандидозный баланит и другие грибковые инфекции половых органов у мужчин, гипогликемия, снижение ОЦК, учащенное мочеиспускание, вульвовагинальный зуд, жажда, изменение концентрации липидов сыворотки крови, повышение концентрации гемоглобина, повышение концентрации азота мочевины крови. **Показания:** у пациентов с СД 2 типа в возрасте 18 лет и старше в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля: в качестве монотерапии у пациентов, которым применение метформина не показано из-за непереносимости или противопоказаний; в качестве комбинированной терапии с метформинном, производными сульфонилмочевины, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформинном) и препаратами инсулина при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
119021, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов»
Тел. +7 (495) 916-71-00, факс +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru

RU-STE-00154_01.22

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)



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



Реклама

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

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



Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 2.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 2.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, G.Kh. VIKULOV, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

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

Т.А. НЕКРАСОВА, Л.Г. СТРОНГИН, Е.С. МАЛЫШЕВА,
Д.В. БЕЛИКИНА, А.А. НЕКРАСОВ, Э.А.А. МАВИА
Применение гликлазида МВ у госпитализированных
больных с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа:
влияние на клинический статус и гликемический контроль 8

В.И. КУДИНОВ, Е.В. САЛАЙЧУК, М.С. ЛАНКИНА,
Е.В. ПАЩЕНКО
Современная базальная инсулинотерапия у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19
в амбулаторной практике 16

Е.С. МАЛОЛЕТКИНА, В.В. ФАДЕЕВ, О.Ю. ГУРОВА,
И.В. ГЛИНКИНА, М.В. АМОСОВА, Ж.Ж. ШЫМАН,
И.А. ХАЙКИНА
Оценка качества жизни и удовлетворенности лечением
у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
и морбидным ожирением, получавших
различные схемы инсулинотерапии 24

Клиническая эффективность

И.В. МИСНИКОВА
Расширяем горизонты: кардио- и ренопротективные
эффекты эртуглифлозина – нового высокоселективного
ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 36

Обзор

В.М. ПЛАХОТНЯЯ, Е.Ю. МАРТЫНОВА, Ю.Е. ПОТЕШКИН
Натрий-глюкозный котранспортер 1: роль в патогенезе
сахарного диабета 2 типа и других заболеваний
и потенциальная мишень для терапевтического воздействия 42

Медицинский форум

Предиабет как междисциплинарная задача:
время действовать 56

Contents

Clinical Studies

T.A. NEKRASOVA, L.G. STRONGIN, Ye.S. MALYSHEVA,
D.V. BELIKINA, A.A. NEKRASOV, E.A.A. MAVIA
The Use of Gliclazide MV in Hospitalized Patients
with COVID-19 and Diabetes Mellitus Type 2:
Effect on Clinical Status and Glycemic Control

V.I. KUDINOV, E.V. SALAICHUK, M.S. LANKINA,
E.V. PASHCHENKO
Modern Basal Insulin Therapy in Patients
with Type 2 Diabetes and COVID-19
in Outpatient Practice

E.S. MALOLETKINA, V.V. FADEEV, O.Yu. GUROVA,
I.V. GLINKINA, M.V. AMOSOVA, Zh.Zh. SHYMAN,
I.A. KHAYKINA
A Study of the Quality of Life and Treatment Satisfaction
in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
and Morbid Obesity
Receiving Different Insulin Therapy Regimens

Clinical Efficacy

I.V. MISNIKOVA
Expanding Horizons: Cardio- and Renoprotective Effects
of Ertugliflozin, a New Highly Selective Inhibitor
of Sodium-Glucose Cotransporter 2

Review

V.M. PLAKHOTNYAYA, E.Yu. MARTYNOVA, Yu.E. POTESHKIN
Sodium-Glucose Cotransporter 1: a Role in the Pathogenesis
of Type 2 Diabetes Mellitus and Other Diseases
and a Potential Therapeutic Target

Medical Forum

Prediabetes as an Interdisciplinary Task:
It's Hightime for Activities

6–8 АПРЕЛЯ 2022 ГОДА

XXVIII

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ



Председатели конгресса:



Заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, профессор, д.м.н.,
директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России, заведующий кафедрой
акушерства, гинекологии, перинатологии и
репродуктологии ФППОВ Первого Московского
государственного медицинского университета
им. И.М. Сеченова

Г.Т. Сухих



Заслуженный деятель науки РФ,
профессор, д.м.н.,
руководитель научно-поликлинического
отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им.
В.И. Кулакова» Минздрава России,
президент международной общественной
организации «Ассоциация по патологии
шейки матки и кольпоскопии» и
Российского общества по контрацепции

В.Н. Прилепская



Организаторы конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общероссийская общественная организация «Российское общество по контрацепции»
- Международная общественная организация «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии»

При участии

- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской федерации по кольпоскопии и патологии нижнего отдела генитального тракта (EFC)



Место проведения:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России (ул. Академика Опарина, д. 4)



Участие бесплатное, требуется регистрация

Подробная информация на сайте
www.medievent.ru



Реклама



Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ Ивент»

тел.: +7 (495) 721-88-66

e-mail: mail@medievent.ru

По вопросам спонсорского участия

Ранская Светлана

e-mail: pro_1@medievent.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)

моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников

Скибин Николай

e-mail: reg@medievent.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)

моб.: +7 (929) 646-51-66

Аккредитация СМИ

Пронина Ирина

e-mail: pr@medievent.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)

моб.: +7 (926) 611-23-59



Применение гликлазида МВ у госпитализированных больных с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа: влияние на клинический статус и гликемический контроль

Т.А. Некрасова, д.м.н., проф., Л.Г. Стронгин, д.м.н., проф.,
Е.С. Малышева, к.м.н., Д.В. Беликина, А.А. Некрасов, д.м.н., проф.,
Э.А.А. Мавиа

Адрес для переписки: Татьяна Анатольевна Некрасова, tatnecrasova@yandex.ru

Для цитирования: Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Малышева Е.С. и др. Применение гликлазида МВ у госпитализированных больных с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа: влияние на клинический статус и гликемический контроль. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (2): 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-2-8-14

Цель исследования – оценить влияние гликлазида МВ у госпитализированных больных со средней тяжестью COVID-19 и сахарным диабетом (СД) 2 типа на клинический и гликемический статус.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 40 последовательно госпитализированных в общее отделение лиц с COVID-19 и СД 2 типа, которые нуждались в сахароснижающей терапии и на стационарном этапе получали гликлазид МВ ($n = 20$) или инсулин ($n = 20$).

Результаты. Независимо от назначенного лечения в динамике отмечалось снижение активности воспаления (по уровню С-реактивного белка, $p < 0,05$ в обеих группах), улучшение коагуляционных показателей (по уровню фибриногена, $p < 0,05$ в обеих группах) и других клинико-лабораторных параметров. Суточные колебания кривых средней гликемии в диапазоне целевых значений в группе гликлазида МВ наблюдались уже через четыре дня, в группе инсулина – через пять дней. Кроме того, обе терапии ассоциировались с редким развитием эпизодов гипогликемии (по данным тестирования на стационарном анализаторе). При этом количество тестов, зафиксировавших гликемию $\leq 3,9$ ммоль/л, было особенно низким на фоне лечения гликлазидом МВ – менее 1%, что в 4,3 раза меньше, чем при использовании инсулина ($p = 0,003$).

Заключение. Гликлазид МВ можно успешно применять на этапе стационарного лечения больных со среднетяжелым течением COVID-19 и СД 2 типа. В пользу целесообразности и безопасности данной терапии свидетельствует положительная динамика как клинического, так и метаболического статуса пациентов. Гликлазид МВ обеспечивает быстрое достижение и поддержание целевой гликемии при минимальном риске развития гипогликемий.

Ключевые слова: гликлазид МВ, сахарный диабет, COVID-19, гликемия, госпитализация



Поддержание адекватного гликемического контроля является важной задачей при лечении пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и COVID-19 с учетом доказанного негативного влияния гипер- и гипогликемии на течение и прогноз заболевания [1–6].

По мнению ряда экспертов, для госпитализированных пациентов со среднетяжелой степенью инфекции, вызванной SARS-CoV-2, не нуждающихся в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), целевым диапазоном гликемии можно считать диапазон от 6 до 10 ммоль/л [7–9]. Согласно 13-й версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции Министерства здравоохранения РФ, среднетяжелым пациентам с сопутствующим сахарным диабетом в качестве целевого установлен уровень гликемии натощак менее 7,5 ммоль/л [10].

Вопрос о сахароснижающей терапии, с помощью которой должны поддерживаться целевые значения глюкозы в крови, остается дискуссионным. Согласно отечественным рекомендациям, в случае среднетяжелого течения COVID-19 и гликемии более 15,0 ммоль/л, и/или появления кетонов в моче, и/или повышения содержания лактата в крови необходимо отменить неинсулиновые препараты и начать базис-болюсную терапию инсулином короткого и длительного действия [10]. Безусловно, базис-болюсная инсулинотерапия позволяет достигать целевых значений гликемии даже в сложных клинических ситуациях. Однако для ее безопасной и эффективной инициации необходимы строгий контроль гликемии в течение суток и тщательная титрация доз инсулина под наблюдением специалиста-эндокринолога. Поэтому в условиях общего отделения инфекционного стационара, где в основном концентрируются пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 и СД 2 типа, широкое использование базис-болюсной инсулинотерапии существенно увеличивает нагрузку на медицинский персонал. При ухудшении эпидемиологической ситуации и возрастании числа госпитализаций назначение инсулинотерапии всем нетяжелым больным с COVID-19 и СД 2 типа может оказаться трудно-выполнимой задачей. В связи с этим закономерно встает вопрос о преимущественном использовании пероральных сахароснижающих препаратов в данной популяции, в первую очередь это касается больных не с поздними стадиями СД 2 типа и без устойчивой высокой гипергликемии, уже получающих такое лечение.

В литературе представлены доказательства в пользу применения у больных со среднетяжелым течением COVID-19 и диабетом некоторых видов пероральных сахароснижающих препаратов, включая ингибиторы дипептидилпептидазы 4 и производные сульфонилмочевины, ассоциированные с низким риском развития гипогликемий, в частности гликлазид модифицированного высвобождения (МВ)

[9, 11–14]. Так, согласно результатам недавно проведенного метаанализа, у пациентов с СД 2 типа, получавших производные сульфонилмочевины и гликлады, риск смерти, связанной с COVID-19, был чуть ниже – 0,93 при 95%-ном доверительном интервале 0,89–0,98 ($p = 0,004$) [11]. Не исключено, что такие данные могли быть обусловлены небольшим стажем СД [12].

Кроме того, уже существуют экспертные рекомендации о продолжении лечения производными сульфонилмочевины у нетяжелых больных COVID-19 и СД 2 типа, а также отмечается большая безопасность гликлазида [13] при условии контроля гликемии и коррекции дозы препарата соответственно клинической ситуации [14].

Рекомендации экспертов о возможности применения гликлазида МВ при среднетяжелом течении COVID-19 основываются на особенностях действия препарата. Он характеризуется общим для всего класса быстрым сахароснижающим эффектом, лучшим профилем безопасности в силу низкого риска развития гипогликемий, а также нефро- и кардиопротекцией [15]. Именно такой комплекс свойств наиболее востребован при COVID-19, когда нужно не только воздействовать на растущую на фоне инфекции гипергликемию, но и избегать гипогликемий, чтобы не усугублять ассоциированные с COVID-19 кардиальные [1, 16, 17] и другие органические повреждения.

Среди причин развития гипогликемий следует выделить необходимость интенсификации у части больных СД 2 типа и COVID-19 сахароснижающей терапии, нарушение питания при среднетяжелой и тяжелой формах инфекции.

Данные в пользу применения гликлазида МВ в условиях ограничения питания были получены в международном исследовании DIA-RAMADAN [18]. В данном исследовании, проведенном в условиях реальной клинической практики, показана безопасность гликлазида МВ в дозе 60 мг в период соблюдения поста во время Рамадана.

В исследовании приняли участие 1214 больных из девяти стран, которые получали гликлазид МВ по крайней мере за 90 дней до включения в исследование, не нуждались в инсулинотерапии и не меняли антидиабетическую терапию в ходе всего периода наблюдения. При этом около 41% из них находились на монотерапии гликлазидом МВ. Согласно результатам исследования DIA-RAMADAN, у пациентов, которые постились и принимали гликлазид МВ, не было зафиксировано ни одного случая тяжелой гипогликемии. Частота симптоматической гипогликемии во время поста, а также до и после него была очень низкой (2,2 и 0,3% и менее соответственно) при сохранении достигнутого гликемического контроля (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) –0,3%) и массы тела (-0,5 кг).

Полученные результаты продемонстрировали преимущество гликлазида МВ в ситуации риска, когда вероятность гипогликемии повышена.



Особый интерес в связи со сказанным также могут представлять результаты исследования CPRD, в котором в условиях реальной клинической практики сравнивалась эффективность гликлазида МВ и ситаглиптина при использовании в качестве препаратов второй линии после монотерапии метформином. При приеме гликлазида МВ вероятность достижения целевого показателя HbA1c была на 35% выше, чем при назначении ситаглиптина. При этом оба вида лечения характеризовались низкой частотой гипогликемий на протяжении всего периода наблюдения – 4,7 vs 2,6 случая на 1000 пациенто-лет соответственно [19].

В целом результаты исследований свидетельствуют об эффективности, о кардио- и нефропротекции, а также о хорошем профиле безопасности гликлазида МВ.

Перечисленные предпосылки определили *цель* данного исследования – оценить влияние гликлазида МВ у госпитализированных больных со средней тяжестью COVID-19 и СД 2 типа на клинический и гликемический статус.

Материал и методы

Проведено открытое наблюдательное исследование, в ходе которого анализировался клинический, метаболический и гликемический статус пациентов с COVID-19 и сопутствующим СД 2 типа. В исследование последовательно включали больных COVID-19 и СД 2 типа, госпитализированных в течение восьми недель в инфекционный стационар на базе клиники Приволжского исследовательского медицинского

университета и нуждавшихся в сахароснижающей терапии.

Критериями включения были:

- ✓ положительный анализ на COVID-19 по результатам исследования мазка, взятого из носоглотки;
- ✓ вирусный пневмонит по результатам компьютерной томографии (КТ);
- ✓ наличие диагноза СД 2 типа при поступлении, подтвержденного данными анамнеза и/или повышением уровня HbA1c;
- ✓ необходимость проведения сахароснижающей терапии по решению лечащего врача.

Всего за время наблюдения было госпитализировано 42 пациента с COVID-19 и СД 2 типа. Из них критериям включения соответствовали 40 человек. У двух пожилых пациентов не было зафиксировано значимых подъемов гликемии, по мнению лечащего врача, они не нуждались в сахароснижающей терапии.

В стационаре использовали два вида сахароснижающего лечения: первый – производные сульфонилмочевины, второй – инсулин.

Среди производных сульфонилмочевины выбор пал на гликлазид МВ ввиду низкого риска гипогликемий и наличия кардио- и нефропротективных эффектов [15]. Гликлазид МВ применяли при нетяжелом течении COVID-19, умеренной выраженности гликемических нарушений и на более ранних стадиях СД 2 типа.

Инсулиноterapia назначалась пациентам с тяжелым течением COVID-19, а также на поздних стадиях СД 2 типа и при его значительной декомпенсации, подтвержденной устойчиво высокой гликемией либо увеличением концентрации кетоновых тел или лактата.

Всего за время наблюдения в группы гликлазида МВ (основная группа) и инсулинотерапии (контрольная группа) было отобрано по 20 пациентов.

В основной группе семь больных получали гликлазид МВ в дозе 30 мг/сут, 11 – в дозе 60 мг/сут, один пациент – в дозе 90 мг/сут, еще один – в дозе 120 мг/сут. Пятеро из них помимо перорального препарата применяли базальный инсулин в небольших дозах (8–12 ЕД/сут).

Из 20 больных на инсулинотерапии десять получали ее в базис-болусном режиме. У остальных пациентов проводилась либо непрерывная внутривенная инфузия инсулина во время лечения в ОРИТ, либо коррекционное подкожное введение инсулина короткого действия.

Исходные клинические и демографические показатели пациентов обеих групп представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, пациенты основной группы были более молодыми, реже страдали ишемической болезнью сердца и хронической болезнью сердца, имели меньшую тяжесть вирусного пневмонита по шкале SMRT-CO (systolicbloodpressure, multilobarinfiltration, respiratoryrate, tachycardia, confusion, oxygenation), не нуждались в лечении в ОРИТ. Различия между группами по перечислен-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов двух групп сахароснижающей терапии

Показатель	Гликлазид МВ	Инсулинотерапия	p
Возраст, лет	57,80 ± 7,37	66,75 ± 12,28	0,009
Количество мужчин, абс. (%)	4 (20,0)	8 (40,0)	0,15
Количество койко-дней, абс.	16,65 ± 3,42	17,40 ± 5,99	0,93
HbA1c, %	8,00 ± 1,69	8,80 ± 1,90	0,44
ИМТ, кг/м ²	34,20 ± 4,80	30,80 ± 5,23	0,12
Сопутствующие болезни, абс. (%):			
■ артериальная гипертензия	15 (75,5)	18 (90,0)	0,2
■ ишемическая болезнь сердца	2 (10,0)	14 (70,0)	0,0001
■ патология легких	1 (5,0)	4 (20,0)	0,17
■ патология желудочно-кишечного тракта	6 (30,0)	3 (15,0)	0,23
■ хроническая болезнь почек	0 (0,0)	2 (10,0)	–
Шкала SMRT-CO, балл	2,10 ± 1,09	3,00 ± 0,83	0,015
Проводимое лечение, абс. (%):			
■ глюкокортикостероиды	6 (30,0)	12 (60,0)	0,06
■ биологическая терапия	10 (50,0)	9 (45,0)	0,5
■ антикоагулянты	20 (100,0)	20 (100,0)	1,0
■ противовирусные препараты	20 (100,0)	20 (100,0)	1,0
Количество находившихся в ОРИТ, абс. (%)	0 (0,0)	13 (65,0)	–
Количество летальных исходов, абс., %	0 (0,0)	4 (20,0)	–



ным показателям закономерны и могут объяснять назначение того или иного вида сахароснижающей терапии.

Лечение инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в группах было аналогичным. Однако в группе инсулинотерапии наблюдалась тенденция к более частому назначению глюкокортикостероидов, что может быть обусловлено включением в нее пациентов с более тяжелым течением COVID-19.

Потребность в респираторной поддержке, так же как тяжесть вирусного пневмонита, определяли по шкале SMRT-CO. Объем повреждения легочной ткани оценивали по результатам КТ, сатурацию кислорода (SpO₂) – по результатам пульсоксиметрии.

Гематологические показатели, С-реактивный белок (СРБ), D-димер, аланин- и аспаратаминотрансферазу (АЛТ и АСТ), креатинин исследовали стандартными методами.

Гликированный гемоглобин определяли с помощью прибора Nycocard Reader II. Профиль гликемии оценивали с помощью стационарного лабораторного анализатора.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ Statistica 8.0 и MedCalc. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках применяли метод Манна – Уитни, качественных данных – хи-квадрат Пирсона и критерий Фишера, двух количественных показателей в динамике – метод Уилкоксона. При описании выборок указывали среднее значение и квадратическое отклонение ($M \pm S$). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Изменения клинико-лабораторных показателей у госпитализированных пациентов, получавших разную сахароснижающую терапию, представлены в табл. 2.

Принимавшие гликлазид МВ исходно имели лучшие показатели сатурации кислорода, D-димера и креатинина в силу меньшей тяжести COVID-19 и СД 2 типа.

Как на фоне инсулинотерапии, так и на фоне применения гликлазида МВ отмечалось четкое снижение активности системного воспаления (по СРБ) и улучшение коагуляционных показателей (по уровню фибриногена), что косвенно свидетельствовало об успешном лечении инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у большинства больных, вне зависимости от вида применяемой сахароснижающей терапии.

В группе гликлазида МВ также наблюдалось значимое сокращение объема поражения легких по результатам КТ и уровню D-димера, что указывало на активное купирование характерных для COVID-19 локальных и системных коагуляционных нарушений. Положительная динамика показателей клинического и метаболического статуса в основной группе может рассматриваться как дополнительный аргумент в пользу допустимости и безопасности приме-

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов двух групп сахароснижающей терапии

Показатель	Гликлазид МВ	Инсулинотерапия	p
SpO ₂ :			
▪ при поступлении, %	93,50 ± 3,00	88,50 ± 5,69	0,001
▪ день нормализации	8,00 ± 5,26	13,50 ± 7,80	0,017
Повреждение легких по КТ, %:			
▪ при поступлении	46,40 ± 13,76	54,00 ± 17,34	0,20
▪ при выписке	38,30 ± 14,77	53,65 ± 22,58	0,041
▪ p	0,0004	0,36	
D-димер, мг/л:			
▪ при поступлении	0,80 ± 1,12	1,50 ± 1,77	0,046
▪ при выписке	0,40 ± 0,34	1,40 ± 1,99	0,012
▪ p	0,005	0,18	
Фибриноген, г/л:			
▪ при поступлении	6,30 ± 1,75	6,30 ± 1,70	0,99
▪ при выписке	3,80 ± 1,71	3,80 ± 1,39	0,90
▪ p	0,001	0,001	
АЛТ, Ед/л:			
▪ при поступлении	42,50 ± 28,39	40,20 ± 28,81	0,62
▪ при выписке	65,50 ± 52,05	77,60 ± 80,60	0,93
▪ p	0,038	0,087	
АСТ, Ед/л:			
▪ при поступлении	41,85 ± 20,93	53,90 ± 50,32	0,55
▪ при выписке	44,60 ± 26,10	59,80 ± 56,51	0,72
▪ p	0,47	0,48	
СРБ, мг/л:			
▪ при поступлении	105,20 ± 92,86	80,60 ± 64,47	0,53
▪ при выписке	7,00 ± 6,42	19,60 ± 14,75	0,31
▪ p	0,0001	0,0004	
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л:			
▪ при поступлении	7,00 ± 4,98	6,70 ± 3,40	0,88
▪ при выписке	8,30 ± 11,64	7,90 ± 6,14	0,90
▪ p	0,97	0,65	
Глюкоза, ммоль/л:			
▪ при поступлении	7,70 ± 2,42	8,40 ± 2,83	0,51
▪ при выписке	5,90 ± 1,73	6,80 ± 3,51	0,97
▪ p	0,002	0,067	
Креатинин, мкмоль/л:			
▪ при поступлении	82,90 ± 18,67	120,90 ± 45,52	0,010
▪ при выписке	84,50 ± 19,80	119,90 ± 84,65	0,30
▪ p	0,68	0,42	

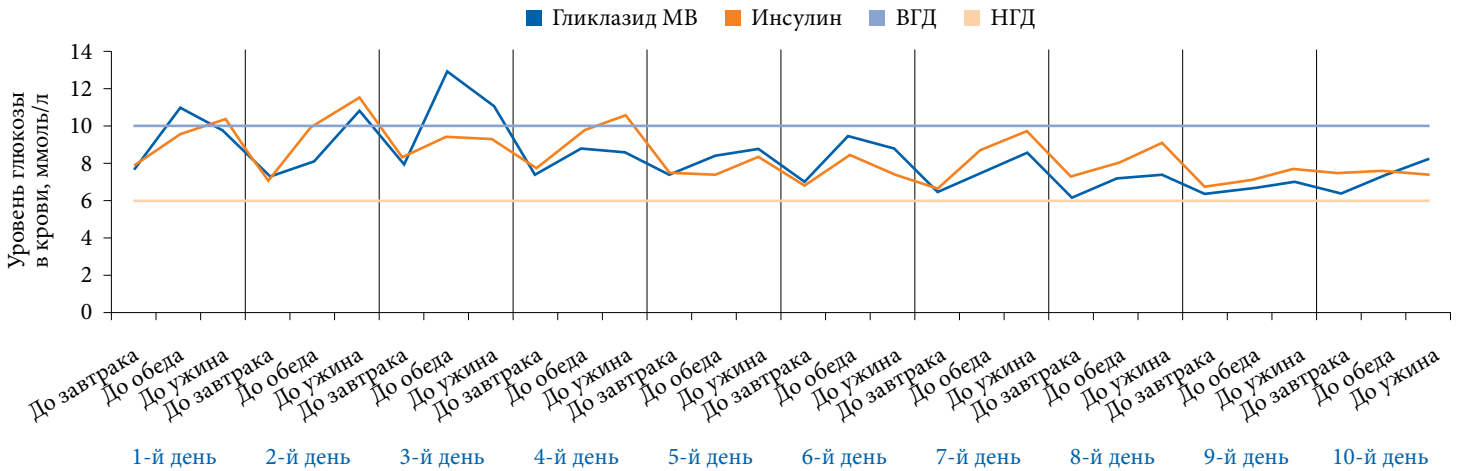
нения гликлазида МВ у госпитализированных лиц со среднетяжелым течением COVID-19 и СД 2 типа. Важнейшей характеристикой сахароснижающего препарата является обеспечение стабильной гликемии в пределах целевого диапазона. Как было сказано ранее, при умеренной тяжести COVID-19 и сопутствующем СД 2 типа таковым считается уровень от 6 до 10 ммоль/л [7–9]. Динамика гликемии в обеих группах в течение первой декады лечения представлена в табл. 3.

Гликемический профиль у получавших разные виды сахароснижающей терапии в целом оказался схожим. Однако среди более тяжелых больных на инсулинотерапии средние результаты измерения уровня глюкозы в крови были значимо выше. В группе гликлазида МВ достоверное увеличение гликемии относительно группы инсулинотерапии отмечалось



Таблица 3. Динамика гликемии у пациентов двух групп сахароснижающей терапии

День и время проведения анализа	Количество анализов (гликлазид МВ/инсулинотерапия)	Уровень глюкозы в крови, ммоль/л		p
		гликлазид МВ	инсулинотерапия	
Первый день:				
▪ до завтрака	20/20	7,70 ± 2,40	7,90 ± 3,05	0,41
▪ через 2 часа после завтрака	20/20	11,20 ± 5,87	11,60 ± 3,75	0,40
▪ до обеда	20/20	10,90 ± 1,55	9,60 ± 6,03	0,19
▪ через 2 часа после обеда	20/20	11,90 ± 6,76	10,20 ± 6,37	0,21
▪ до ужина	20/20	9,70 ± 4,21	10,40 ± 3,68	0,29
▪ перед сном	19/20	8,60 ± 2,02	9,40 ± 2,69	0,15
▪ 2 часа ночи	12/17	8,90 ± 1,21	12,30 ± 5,90	0,031
Второй день:				
▪ до завтрака	20/20	7,40 ± 1,95	7,10 ± 1,90	0,31
▪ через 2 часа после завтрака	20/20	10,70 ± 5,05	11,60 ± 5,12	0,28
▪ до обеда	20/20	8,10 ± 2,57	10,10 ± 4,35	0,044
▪ через 2 часа после обеда	19/20	10,70 ± 6,16	13,80 ± 6,36	0,063
▪ до ужина	20/20	10,80 ± 4,99	11,60 ± 3,72	0,28
▪ перед сном	16/18	8,90 ± 2,18	8,80 ± 2,95	0,45
▪ 2 часа ночи	10/17	8,10 ± 0,97	7,40 ± 1,41	0,039
Третий день:				
▪ до завтрака	20/20	7,90 ± 1,59	8,30 ± 3,37	0,31
▪ через 2 часа после завтрака	17/20	8,10 ± 4,03	10,30 ± 3,23	0,038
▪ до обеда	16/20	8,30 ± 2,89	9,50 ± 4,78	0,19
▪ через 2 часа после обеда	10/11	12,90 ± 3,75	12,70 ± 5,90	0,85
▪ до ужина	15/18	11,10 ± 4,61	9,30 ± 3,63	0,11
▪ перед сном	14/18	9,90 ± 2,96	12,90 ± 5,32	0,036
Четвертый день:				
▪ до завтрака	20/20	7,40 ± 1,65	7,70 ± 3,71	0,39
▪ до обеда	14/17	8,80 ± 3,47	9,70 ± 4,66	0,28
▪ через 2 часа после обеда	10/16	7,00 ± 0,67	11,90 ± 7,85	0,002
▪ до ужина	14/17	8,60 ± 3,16	10,60 ± 5,56	0,12
▪ перед сном	11/15	10,60 ± 5,01	9,90 ± 4,24	0,35
Пятый день:				
▪ до завтрака	17/20	7,40 ± 1,73	7,50 ± 2,11	0,44
▪ до обеда	12/17	8,40 ± 3,51	7,40 ± 2,26	0,18
▪ до ужина	12/16	8,80 ± 2,55	8,40 ± 2,68	0,35
Шестой день:				
▪ до завтрака	14/16	7,00 ± 1,14	6,80 ± 1,85	0,36
▪ до обеда	12/15	9,50 ± 2,93	8,50 ± 4,51	0,26
▪ до ужина	11/14	9,90 ± 4,30	7,40 ± 1,38	0,12
Седьмой день:				
▪ до завтрака	14/16	6,50 ± 1,49	6,60 ± 2,17	0,44
▪ до обеда	12/15	7,60 ± 3,34	8,80 ± 3,49	0,19
▪ до ужина	11/15	8,60 ± 3,71	9,80 ± 4,21	0,23
Восьмой день:				
▪ до завтрака	12/16	6,10 ± 1,08	7,30 ± 2,41	0,061
▪ до обеда	10/15	7,20 ± 1,41	8,00 ± 3,67	0,26
▪ до ужина	10/15	7,40 ± 2,29	9,10 ± 5,91	0,20
Девятый день:				
▪ до завтрака	12/16	6,40 ± 1,56	6,80 ± 2,55	0,32
▪ до обеда	10/15	6,60 ± 2,10	7,10 ± 3,57	0,35
▪ до ужина	10/15	7,00 ± 1,96	7,70 ± 3,14	0,27
Десятый день:				
▪ до завтрака	12/16	6,40 ± 1,54	7,50 ± 3,84	0,18
▪ до обеда	10/15	7,40 ± 2,69	7,60 ± 3,22	0,44
▪ до ужина	10/15	8,20 ± 4,42	7,40 ± 2,09	0,27
Количество тестов за декаду:				
▪ всего, абс.	20/20	636	746	–
▪ с глюкозой < 3,9 ммоль/л, абс. (%)		6 (0,94)	30 (4,02)	0,003



Примечание. ВГД – верхняя граница диапазона целевых значений; НГД – нижняя граница диапазона целевых значений.

Динамика гликемии у пациентов с сочетанной патологией, получавших лечение гликлазидом МВ и инсулином

лишь один раз и, по-видимому, носило случайный характер (рисунок).

В обеих группах суточные колебания кривых средней гликемии не выходили за пределы целевых значений уже через несколько дней стационарного лечения. В группе гликлазида МВ данный эффект отмечался через четыре дня, в группе инсулинотерапии – через пять дней.

Полученные данные подтверждают эффективность обоих видов сахароснижающей терапии у пациентов с COVID-19 и СД 2 типа при условии корректного определения показаний к их назначению.

Следует подчеркнуть, что в двух сравниваемых группах случаи развития гипогликемии были крайне редкими. При этом на фоне приема гликлазида МВ доля тестов, зафиксировавших снижение гликемии до 3,9 ммоль/л и менее, была наименьшей – менее 1%, что более чем в четыре раза ниже, чем на фоне инсулинотерапии ($p = 0,003$) (см. табл. 3). В этой группе было и меньшее количество пациентов с гипогликемией – 3 (15%) vs 10 (50%) ($p = 0,043$).

В силу неизбежного ухудшения общего состояния даже среднетяжелые больные COVID-19 и СД

2 типа могут недостаточно и нерегулярно питаться, что уже подразумевает повышенный риск развития гипогликемии. Наши данные подтверждают безопасность применения гликлазида МВ в такой ситуации.

Заключение

Гликлазид МВ может успешно применяться на этапе стационарного лечения больных со среднетяжелым течением COVID-19 и СД 2 типа, что подтверждается положительной динамикой клинического и метаболического статуса.

Гликлазид МВ обеспечивает быстрое (в течение нескольких дней) достижение и длительное сохранение целевых значений гликемии у госпитализированных больных со среднетяжелым течением COVID-19 и сопутствующим СД при условии корректного определения показаний к его назначению. Случаи гипогликемии на фоне терапии гликлазидом МВ редки и составляют менее 1%.

Полученные нами данные свидетельствуют не только об эффективности, но и о безопасности гликлазида МВ у лиц со среднетяжелым течением COVID-19 и СД 2 типа. 🌐

Литература

1. Hasan S.S., Kow C.S., Bain A., et al. Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients. *Expert Opin. Pharmacother.* 2021; 22 (2): 229–240.
2. Zhu L., She Z.-G., Cheng X., et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell. Metab.* 2020; 31 (6): 1068–1077.e3.
3. Pranata R., Henrina J., Raffaello W.M., et al. Diabetes and COVID-19: the past, the present, and the future. *Metabolism.* 2021; 121: 154814.
4. Bode B., Garrett V., Messler J., et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2020; 14 (4): 813–821.
5. Wu J., Huang J., Zhu G., et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open. Diabetes Res. Care.* 2020; 8 (1): e001476.
6. Zhang B., Liu S., Zhang L., et al. Admission fasting blood glucose predicts 30-day poor outcome in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22 (10): 1955–1957.



7. Анциферов М.Б., Андреева А.В., Маркова Т.Н. Организация специализированной медицинской помощи взрослому населению с сахарным диабетом в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации № 87. М., 2020.
8. Rayman G., Lumb A.N., Kennon B., et al. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabet. Med.* 2021; 38 (1): e14378.
9. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения. *Сахарный диабет.* 2020; 23 (2): 132–139.
10. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 13. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021.
11. Han T., Ma S., Sun C., et al. The association between anti-diabetic agents and clinical outcomes of COVID-19 in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Med. Res.* 2021; S0188-4409(21)00167-3.
12. Khunti K., Knighton P., Zaccardi F., et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (5): 293–303.
13. Santos A., Magro D.O., Evangelista-Poderoso R., Saad M.J.A. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021; 13 (1): 23.
14. Elnaem M.H., Cheema E. Caring for patients with diabetes during COVID-19 pandemic: Important considerations for pharmacists. *Res. Social. Adm. Pharm.* 2021; 17 (1): 1938–1941.
15. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019.
16. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020; 63 (3): 390–391.
17. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020; 141 (20): 1648–1655.
18. 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.
19. 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.

The Use of Gliclazide MV in Hospitalized Patients with COVID-19 and Diabetes Mellitus Type 2: Effect on Clinical Status and Glycemic Control

T.A. Nekrasova, MD, PhD, Prof., L.G. Strongin, MD, PhD, Prof., Ye.S. Malysheva, PhD, D.V. Belikina, A.A. Nekrasov, MD, PhD, Prof., E.A.A. Mavia

Privolzhsky Research Medical University

Contact person: Tatyana A. Nekrasova, tatnekrasova@yandex.ru

The aim of the study was to evaluate the effect of gliclazide MV in hospitalized patients with moderate severity of COVID-19 and type 2 diabetes mellitus (DM) on clinical and glycemic status.

Material and methods. 40 people with COVID-19 and type 2 diabetes who were successively hospitalized in the general department were under observation, who needed hypoglycemic therapy and received gliclazide MV ($n = 20$) or insulin ($n = 20$) at the inpatient stage.

Results. Regardless of the prescribed treatment, there was a decrease in the activity of inflammation (according to the level of C-reactive protein, $p < 0.05$ in both groups), an improvement in coagulation parameters (according to the level of fibrinogen, $p < 0.05$ in both groups) and other clinical and laboratory parameters. Daily fluctuations in the curves of average glycaemia in the range of target values in the group of gliclazide MV were observed after four days, in the group of insulin – after five days. In addition, both therapies were associated with the rare development of episodes of hypoglycemia (according to testing on a stationary analyzer). At the same time, the number of tests that recorded glycaemia < 3.9 mmol/l was especially low against the background of treatment with gliclazide MV – less than 1%, which is 4.3 times less than when using insulin ($p = 0.003$).

Conclusion. Gliclazide MV can be successfully used at the stage of inpatient treatment of patients with moderate COVID-19 and type 2 diabetes. The positive dynamics of both the clinical and metabolic status of patients testifies in favor of the expediency and safety of this therapy. Gliclazide MV provides rapid achievement and maintenance of target glycaemia with minimal risk of hypoglycemia.

Key words: gliclazide MV, diabetes mellitus, COVID-19, glycaemia, hospitalization

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

Состав.* Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит: гликлазид – 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **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. **Способ применения и дозы.*** Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2-2 таблетки). Корректирующая доза для пациентов старше 65 лет и пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Рекомендуется проведение регулярного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ60 мг эквивалентна 2 таблеткам Диабетон® МВ30 мг. Назначение дозы на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу как 30 мг, так и при необходимости 90 мг. У пациентов, относящихся к группе риска развития гипогликемии, рекомендуется использовать минимальную дозу (30 мг). Комбинированный прием с инсулином или другими сахароснижающими средствами: Диабетон® МВ может применяться в сочетании с бигуанидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **Противопоказания.*** Повышенная чувствительность к гликлазиду или к любым вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного препарата; другие производные сульфонилмочевины, сульфаниламиды, сахарный диабет 1 типа; диабетической ketoacidosis, диабетическая прекома, диабетическая кома; почечная недостаточность тяжелой степени или печеночная недостаточность тяжелой степени (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); беременность; микозы; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет. Не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Особые указания.*** При приеме производных сульфонилмочевины, в том числе и гликлазида, может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях – в тяжелой и продолжительной форме, требующей госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы в течение нескольких дней. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, после продолжительной или чрезмерной физической нагрузки, после употребления алкоголя, у пациентов с тяжелой почечной или почечной недостаточностью, при передозировке лекарственного препарата 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 получают регулярную (включая завтрак). Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.*** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии. Противоположные сочетания: миконазол; керомомонимные сочетания: фенилбутазон, этанол; сочетания, требующие осторожности: другие гипогликемические препараты (инсулин, акарбоза, метформин, тиазолидиноны, ингибиторы диацилглицерилфосфатазы-4, агонисты рецепторов (PP-1); бета-адреноблокаторы, флуоксазол; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл); факторы H2-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфаниламиды; кларитромицин и жесткие прокинетические препараты. 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови. Меркаптопурин; диализ; сочетания, требующие осторожности: хлорпромазин в высоких дозах, глюкокортикоиды и тетрациклин, ритонавир, сальбутамол, тербуталин, препараты зверобой продырявленного. 3) Препараты, которые могут вызвать дислипемии (изменения концентрации глюкозы в крови). Сочетания, требующие осторожности: фторнуклеотиды. 4) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: антикоагулянты (например, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.*** Беременность: рекомендуется избегать на инсулинотерапии, или сразу после выявления беременности, или сразу после выявления беременности. Прием препарата Диабетон® МВ в период беременности и в период грудного вскармливания противопоказан. **Внимание на способ применения средства и механизмы.*** Пациенты должны быть осведомлены и информированы о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность, особенно в начале терапии. **Побочные действия.*** Головокружение, боль в животе, рвота, диарея, запор, зуд, кожная сыпь, кожная зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макулодермическая сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и мультиформная буллезная сыпь) и, в исключительных случаях, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). Гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза); желтуха (включая холестатическую желтуху); нарушение функции печени (включая холестатическую желтуху); нарушение функции печени ферментов, нарушение функции печени (включая, с развитием желтухи и желтухи) и желтухи; в отдельных случаях приводящие к жизнеугрожающей печеночной недостаточности. **Передозировка.*** В случае гипогликемической комы пациенту внутривенно вводят раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **Форма выпуска.*** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 14 или 15 таблеток в блистер (PBB/Alu), по 2 или 4 блистера в инструкции по медицинскому применению в пакете картонной упаковки (при необходимости). **Производитель.*** «Лавораторы Сервиз Индустри, Франция, ООО «СЕРВИЗ РС», Россия. *Для получения полной информации, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервиз», 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9, тел. (895) 937 07 00, факс (895) 937 07 01, www.serviz.ru





¹ Ростовский
государственный
медицинский
университет

² Ростовская
областная
клиническая
больница

Современная базальная инсулиноterapia у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19 в амбулаторной практике

В.И. Кудинов, к.м.н.¹, Е.В. Салайчук¹, М.С. Ланкина, к.м.н.^{1,2},
Е.В. Пащенко, к.м.н.^{1,2}

Адрес для переписки: Владимир Иванович Кудинов, endo-kudinov@mail.ru

Для цитирования: Кудинов В.И., Салайчук Е.В., Ланкина М.С., Пащенко Е.В. Современная базальная инсулиноterapia у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19 в амбулаторной практике. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (2): 16–22.
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-2-16-22

Сахарный диабет 2 типа способен существенно влиять на течение и исход COVID-19, так как углеводный обмен в этот период значимо выходит из-под контроля. Таким больным может потребоваться назначение инсулина при лечении как в стационаре, так и амбулаторно. В инфекционных стационарах, как правило, используют человеческие инсулины, которые обладают высокой вариабельностью действия, что может сказаться на эффективности сахароснижающей терапии, способствует возникновению гипогликемических состояний и развитию сердечно-сосудистых событий. К сожалению, в условиях инфекционного стационара пациенты с сахарным диабетом 2 типа не всегда имеют возможность наблюдаться эндокринологом, а врачам другой специальности бывает сложно определиться с титрацией и коррекцией дозы инсулина. При этом особые трудности возникают с титрацией дозы базального инсулина.

Цель исследования – оценить эффективность использования в составе комбинированной сахароснижающей терапии базального аналога инсулина человека деглудек у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы. На амбулаторном этапе наблюдались 18 больных COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа. Восемь были выписаны из инфекционного отделения больницы, где им проводилась инсулиноterapia в базис-болюсном режиме. Десять пациентов с момента возникновения COVID-19 лечились только амбулаторно.

В составе комбинированной терапии использовали метформин и ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2, при необходимости – коррекционный инсулин аспарт.

Результаты. Установлена высокая эффективность инсулина деглудек в составе комбинированной терапии как у выписавшихся из инфекционного стационара, так и у лечившихся только амбулаторно. Во всех анализируемых случаях удалось добиться целевых показателей углеводного обмена без риска развития гипогликемий и увеличения массы тела. При этом не было зафиксировано ни одного сердечно-сосудистого события.

Все пациенты отметили психоэмоциональную устойчивость на фоне проводившегося лечения, удобство использования инсулина деглудек, возможность изменять время его введения, что позволяло вести привычный образ жизни.

Ключевые слова: COVID-19, сахарный диабет 2 типа, инсулиноterapia, деглудек



Введение

В марте 2020 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения официально объявили о пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, – COVID-19.

Большинство инфицированных переносят болезнь в легкой и среднетяжелой форме.

На тяжесть течения и исходы COVID-19 существенно могут влиять некоторые сопутствующие или фоновые заболевания.

Наиболее уязвимыми в отношении развития COVID-19 и его более тяжелого течения признаны пациенты с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, цереброваскулярными заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, хронической болезнью почек и конечно же сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Особое место в списке фоновых заболеваний отводится СД 2 типа, так как при COVID-19 углеводный обмен выходит из-под контроля, что приводит к прогрессированию метаболических нарушений и повышению риска развития диабетического кетоацидоза [1] со всеми вытекающими из этого последствиями [2]. Ассоциированные с СД 2 типа микрососудистые осложнения, в том числе нарушение микроциркуляции в легких, также могут быть причиной более высокого риска неблагоприятных исходов при COVID-19 [3]. Так, согласно зарубежным данным, у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с лицами без диабета частота тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов в 1,3–3,9 и 1,5–4,4 раза выше [4]. В России на апрель 2021 г. летальность среди рассматриваемой популяции составила 15,2% [5].

Причин декомпенсации углеводного обмена у больных СД 2 типа на фоне COVID-19 достаточно много – это и психоэмоциональное состояние, и особенности лечения COVID-19, в частности использование высоких доз контринсулиновых гормонов, и особенности иммунного статуса больных диабетом, и высокая активность вируса в условиях гипергликемии, ожирения и коморбидности. Поэтому крайне важно сохранить оптимальный контроль гликемии у таких больных, предупредить развитие кетоацидоза, в связи с чем в большинстве случаев приоритетным направлением лечения становится назначение инсулина [6].

У пациентов с СД 2 типа COVID-19 часто протекает в среднетяжелой и тяжелой формах, поэтому возникает необходимость стационарного лечения. Среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 также требует пересмотра привычной сахароснижающей терапии [4]. Согласно отечественным рекомендациям, в подобной ситуации следует отменить прием пероральных сахароснижающих препаратов, таких как метформин, производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пепти-

да 1. В большинстве случаев гликемия превышает 15–20 ммоль/л, имеет место клиника декомпенсации углеводного обмена (жажда, полиурия) и требуется назначение инсулинотерапии, в том числе в базис-болюсном режиме [4]. Следует подчеркнуть, что инсулин должен рассматриваться не только как сахароснижающее средство, поскольку способен оказывать противовоспалительное действие наряду с кортикостероидами, обладает антитромботическим и профибринолитическим эффектами, что потенциально может обеспечить мощное подавление последствий COVID-19 [7].

К сожалению, в условиях инфекционного стационара такие пациенты не всегда имеют возможность эффективно наблюдаться эндокринологом, а врачам другой специализации бывает сложно разобраться со стратегией инсулинотерапии и правильной титрацией дозы инсулина. Преимущественное использование в подобных ситуациях человеческих инсулинов с высокой вариабельностью действия, риском гипогликемических состояний определяет нестабильность гликемии, что в свою очередь существенно влияет на эффективность сахароснижающей терапии и увеличение риска госпитальной смертности [2].

Особенно трудно бывает выбрать стратегию использования и титрации дозы человеческих базальных инсулинов.

Из-за сложностей проведения инсулинотерапии в условиях инфекционного стационара перед выпиской на амбулаторное лечение пациенты с СД 2 типа нередко оказываются в состоянии хронической передозировки инсулином, проявляющейся гипогликемическими состояниями, нестабильной гликемией, увеличением массы тела, что приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Именно поэтому принципиально важно проводить коррекцию сахароснижающей терапии перед или сразу после выписки из больницы с включением в схему комбинированной терапии современных базальных инсулинов с низкой вариабельностью действия и дать рекомендации пациенту для осуществления правильного самоконтроля.

Пациенты с СД 2 типа и нетяжелым течением COVID-19 могут получать лечение в амбулаторных условиях. Однако в силу перечисленных ранее причин им также может потребоваться инсулинотерапия, в том числе в базис-болюсном режиме.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стал анализ возможностей современного базального инсулина сверхдлительного действия деглудек в составе комбинированной сахароснижающей терапии на амбулаторном этапе лечения пациентов с СД 2 типа и COVID-19.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 18 пациентов с СД 2 типа. Степень тяжести COVID-19 у них определена как средняя: температура тела – выше 38 °С, число



дыхательных движений в минуту – более 22, одышка при нагрузке, пневмония, подтвержденная результатами компьютерной томографии, сатурация кислорода (SpO_2) – менее 95%.

В исследуемую группу входило восемь женщин и десять мужчин в возрасте от 65 до 75 лет.

Стаж диабета – от трех до семи лет.

До заболевания COVID-19 никто из пациентов не получал инсулин. Им проводилась комбинированная сахароснижающая терапия метформином (1000–2000 мг/сут) в сочетании с гликлазидом (девять пациентов), или ингибитором ДПП-4 (четыре пациента), или ингибитором НГЛТ-2 (пять пациентов). На фоне указанного лечения целевые значения углеводного обмена достигнуты не были, однако признаков выраженной декомпенсации (жажды, полиурии, снижения массы тела) не отмечалось.

На момент начала исследования тяжелых сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт и др.) у больных не зафиксировано.

Все пациенты находились на амбулаторном этапе лечения COVID-19 и были разделены на две группы. Первая группа состояла из восьми больных, которые были выписаны из инфекционного отделения больницы, где им проводилась инсулинотерапия в базис-болюсном режиме, вторая – из десяти пациентов, у которых лечение COVID-19 с момента возникновения проходило амбулаторно.

Медицинский контроль эндокринологом осуществлялся ежедневно (иногда несколько раз в день) по телефону, при необходимости врач посещал пациента на дому.

Включенные в первую группу, как правило, имели нестабильную гликемию, большинство (60%) из них отмечали гипогликемические состояния, увеличение массы тела. С начала амбулаторного наблюдения больным была проведена коррекция инсулинотерапии: вместо человеческих инсулинов назначен базальный аналог инсулина человека сверхдлительного действия деглудек в комбинации с аналогом инсулина человека ультракороткого действия аспарт.

Выбор базального аналога инсулина деглудек обусловлен тем, что это единственный в своем роде базальный аналог инсулина человека сверхдлительного действия, который характеризуется наименьшей вариабельностью действия по сравнению с другими базальными инсулинами [8, 9], меньшим риском гипогликемических состояний, особенно ночных [10, 11], в том числе при комбинировании с пероральными сахароснижающими препаратами [12]. Указанные преимущества инсулина деглудек подтвердились и в исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики [11, 13]. В ряде исследований на фоне терапии инсулином деглудек пациенты отмечали улучшение психологического и физического состояния [14, 15], качества жизни [16]. Кроме того, больные указывали на удобство использования этого инсулина в повседневной жизни [15].

Доза инсулина деглудек определялась исходя из клинической ситуации: если имели место признаки пе-

редозировки инсулина (повышенный аппетит, гипогликемические состояния, повышение массы тела), стартовая доза уменьшалась на 25% по отношению к дозе базального человеческого инсулина. В отсутствие признаков передозировки инсулина доза деглудека соответствовала дозе базального человеческого инсулина. Титрация дозы инсулина деглудек проводилась каждые четыре-пять дней по результатам самоконтроля.

Доза инсулина аспарт определялась индивидуально в зависимости от особенностей питания пациента в домашних условиях, количества потребляемых хлебных единиц.

При исчезновении симптомов дыхательной недостаточности, при SpO_2 более 95% болюсные инъекции инсулина аспарт отменялись, в состав комбинированной терапии возвращались метформин в дозе 2000 мг/сут и ингибитор НГЛТ-2.

Решение о как можно более быстром возвращении к лечению метформином основывалось на последних данных о преимуществах препарата при эпидемии COVID-19 [6, 17]. Так, метаанализ 17 исследований с участием 20 719 пациентов с COVID-19 и СД показал, что применение метформина было связано со значительным снижением тяжести течения патологии и частоты смертей [18].

Включение в состав комбинированной сахароснижающей терапии ингибитора НГЛТ-2 обусловлено его потенциальными противовоспалительными [6], кардио- и нефропротективными свойствами [19], а также возможностью использовать одновременно с инсулином ультракороткого действия [20].

Во второй группе коррекция сахароснижающей терапии проводилась с момента выявления COVID-19. У всех пациентов был отменен прием пероральных сахароснижающих препаратов и назначена базис-болюсная инсулинотерапия, включавшая аналог инсулина человека сверхдлительного действия деглудек и аналог инсулина человека ультракороткого действия аспарт. Общая суточная доза инсулина определялась индивидуально на основании оценки гликемии и массы тела больного. Стартовая доза инсулина деглудек составляла от 12 до 16 ЕД п/к вечером. Титрация дозы деглудека проводилась каждые четыре-пять дней исходя из результатов самоконтроля. Доза инсулина аспарт также определялась индивидуально и зависела от особенностей питания, количества потребляемых хлебных единиц, уровня гликемии. При необходимости с коррекционной целью дополнительно выполнялись инъекции инсулина аспарт в дозе 4–6 ЕД между приемами пищи.

В обеих группах установлен целевой уровень гликированного гемоглобина ($HbA1c$) менее 7%, глюкозы в крови натощак ниже 7 ммоль/л, постпрандиальной глюкозы в крови ниже 9 ммоль/л.

Лечение COVID-19 проводилось соответствующими специалистами, его коррекция нами не осуществлялась.

Длительность наблюдения за пациентами обеих групп составила шесть месяцев.



Результаты

Согласно полученным результатам, эффективность инсулина деглудек в составе комбинированной сахароснижающей терапии на амбулаторном этапе лечения пациентов с СД 2 типа и COVID-19 была высокой (таблица). Кроме того, на фоне выздоровления наблюдалась динамика суточной дозы инсулина деглудек в сторону уменьшения.

Так, до начала исследования обе группы имели сопоставимые показатели индекса массы тела (ИМТ), глюкозы в крови натощак и через два часа после еды, HbA1c. Однако доза базального инсулина в первой группе была достоверно выше. Это могло быть связано с использованием на стационарном этапе как человеческих инсулинов с высокой вариабельностью действия, что создавало определенные сложности с титрацией доз базальных инсулинов, так и более высоких доз кортикостероидов. Во второй группе с самого начала возникновения COVID-19 стали применять инсулин деглудек, титрация дозы проводилась опытными эндокринологами.

Через шесть месяцев наблюдения ИМТ в обеих группах достоверно не изменился. Кроме того, у всех пациентов на фоне излечения от COVID-19 удалось добиться существенного снижения средних значений глюкозы в крови как натощак, так и через два часа после приема пищи, а также HbA1c. Значительно уменьшилась доза инсулина деглудек.

На фоне проводившейся терапии в 100% случаев были достигнуты целевые показатели углеводного обмена без риска развития гипогликемий, увеличения массы тела.

Немаловажно, что за весь период исследования не было зафиксировано ни одного сердечно-сосудистого события.

Следует обратить внимание, что титрация дозы инсулина деглудек в первой группе отличалась от титрации дозы во второй группе. В частности, в первой группе по мере выздоровления и возвращения пациентов к привычному образу жизни потребность в инсулинотерапии постепенно уменьшалась. В первые одну-две недели после выписки из стационара происходила нормализация уровня SpO₂ (> 95%), отменялся инсулин аспарт (болюсный и коррекци-

онный) и к продолжавшейся терапии инсулином деглудек в схему лечения добавлялись метформин в дозе 2000 мг/сут и дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут. В дальнейшем каждые пять – семь дней на основании данных самоконтроля доза инсулина деглудек сокращалась на 2 ЕД, и в течение 8–12 недель она достигла минимальных значений – 10–12 ЕД/сут. В двух случаях удалось полностью отменить инсулин деглудек, при этом целевые показатели глюкозы в крови сохранились. В двух случаях пациенты отказались от отмены инсулина, аргументируя это тем, что до COVID-19 показатели гликемии были хуже. Кроме того, введение инсулина деглудек в режиме один раз в день не вызывало у них каких-либо сложностей или неудобств. Остальные пациенты продолжали инъекции инсулина деглудек в минимальной дозе (10–12 ЕД/сут).

В качестве примера приведем клинический случай пациента К., 68 лет.

Диагноз: сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c < 7%.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь второй стадии, компенсированная артериальная гипертензия, риск 4, хроническая сердечная недостаточность 0.

Из анамнеза: СД 2 типа диагностирован четыре года назад. В течение трех лет коррекция углеводного обмена проводилась с помощью низкокалорийной диеты, дозированной физической активности, а также с помощью метформина в дозе 2000 мг/сут и дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут утром. В основном сахароснижающая терапия поддерживала целевые значения глюкозы в крови натощак (< 7 ммоль/л) и через два часа после приема пищи (< 9 ммоль/л), однако при погрешностях в питании постпрандиальная гликемия повышалась до 10–12 ммоль/л.

Уровень HbA1c в июне 2020 г. составлял 7,3%.

В сентябре и октябре 2020 г. в течение 39 дней больной находился на лечении в инфекционном отделении областной клинической больницы № 1 Ростовской области по поводу COVID-19.

Диагностирован COVID-19 средней степени тяжести: максимальная температура тела – 38,6 °С, SpO₂ – 84%, одышка при физической нагрузке.

Клинические показатели пациентов двух групп до и после лечения инсулином деглудек

Показатели	Первая группа (n = 8)		Вторая группа (n = 10)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИМТ, кг/м ²	31,8 ± 2,26	32,10 ± 3,26	32,30 ± 2,45	30,30 ± 1,45
Глюкоза в крови натощак, ммоль/л	9,28 ± 0,87	6,62 ± 0,38**	12,32 ± 0,96	6,47 ± 0,42**
Глюкоза в крови через два часа после еды, ммоль/л	13,92 ± 0,46	7,83 ± 0,55**	16,21 ± 0,84	7,33 ± 0,75**
HbA1c, %	9,21 ± 0,81	6,60 ± 0,55**	8,71 ± 0,83	6,80 ± 0,35**
Доза базального инсулина, ЕД	48,53 ± 4,76	11,40 ± 0,62**	32,28 ± 2,49*	12,40 ± 0,32**

* Достоверное отличие величины от соответствующего показателя первой группы.

** Достоверное отличие величины от соответствующего показателя до начала исследования.



На фоне психоэмоционального стресса, высоких доз кортикостероидов глюкоза в крови достигала 15–25 ммоль/л, беспокоили сухость во рту, жажда. Коррекция углеводного обмена проводилась человеческими инсулинами, вводимыми в базис-болюсном режиме. Максимальная доза базального человеческого инсулина – 48 ЕД/сут, болюсного – 38 ЕД. Пациент отмечал повышенный аппетит, колебания глюкозы в крови от 8 до 18 ммоль/л.

Перед выпиской из стационара фиксировали гипогликемические состояния, в том числе ночью.

Доза базального инсулина была снижена до 36 ЕД/сут в двух инъекциях, доза инсулина аспарт – до 26 ЕД/сут.

Рост больного – 176 см, масса тела – 87 кг.

После выписки из стационара проведена коррекция сахароснижающей терапии: вместо человеческих инсулинов назначены инсулины деглудек и аспарт в базис-болюсном режиме. Учитывая клинические признаки передозировки инсулина, дозу инсулина деглудек уменьшили на 25% от дозы базального человеческого инсулина – до 26 ЕД/сут. Инсулин вводили п/к вечером. Доза инсулина аспарт с учетом особенностей питания пациента составила 28 ЕД/сут.

Показатели глюкозы в крови натощак и через два часа после еды соответствовали целевым значениям. Через десять дней на фоне прекращения одышки, нормализации SpO₂ (96%) принято решение об отмене инсулина аспарт и добавлении к инсулину деглудек метформина в дозе 2000 мг/сут и дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут утром.

В дальнейшем каждые пять – семь дней доза инсулина деглудек уменьшалась на 2 ЕД и в течение полутора месяцев достигла минимальной (10 ЕД/сут п/к вечером).

Показатели гликемии соответствовали целевым. Уровень глюкозы в крови натощак снизился до 6,0–6,5 ммоль/л, постпрандиальной – менее 8 ммоль/л. От предложения отменить инсулин деглудек пациент отказался, ссылаясь на хорошие показатели гликемии и возможность иногда нарушать рекомендации по диете, а также на отсутствие каких-либо трудностей с введением препарата и влияния лечения на привычный образ жизни.

Во второй группе с учетом средней тяжести течения COVID-19, одышки, уровня SpO₂ менее 95% и высоких показателей глюкозы в крови как натощак, так и через два часа после приема пищи сразу было принято решение об отмене пероральных сахароснижающих препаратов и назначении для коррекции нарушений углеводного обмена базис-болюсного режима инсулинотерапии с использованием аналога инсулина человека сверхдлительного действия деглудек и аналога инсулина человека ультракороткого действия аспарт. Следует отметить, что все пациенты второй группы были с сохранными когнитивными функциями, хорошо ориентированы в вопросах инсулинотерапии и имели возможность круглосуточного контроля со стороны родственников. Стартовая доза инсулина деглудек в среднем составляла 12–16 ЕД/сут п/к вечером, максимальная доза не превышала 36 ЕД/сут. Во второй группе доза инсулина де-

глудек на первом этапе лечения COVID-19 возрастала. Доза инсулина деглудек увеличивалась каждые четыре-пять дней на 2–4 ЕД в зависимости от уровня гликемии. Доза инсулина аспарт изменялась ежедневно в зависимости от показателей гликемии, количества съедаемых хлебных единиц. Иногда, особенно в первые дни лечения COVID-19, инсулин аспарт вводился и как коррекционный препарат один-два раза в день между приемами пищи в дозе 4–6 ЕД с учетом гликемии.

В дни активного течения COVID-19 с помощью инсулинов деглудек и аспарт удавалось поддерживать суточный уровень глюкозы в крови ниже 10 ммоль/л. Через 10–12 дней добились стабилизации течения COVID-19 и показателей глюкозы в крови, однако базис-болюсный режим инсулинотерапии продолжался до трех-четырёх недель.

На втором этапе лечения пациентов второй группы на фоне стабилизации клинической картины COVID-19, нормализации уровня SpO₂ потребность в инсулине стала уменьшаться. Сначала отменили инсулин аспарт (коррекционный и болюсный) и к продолжавшейся терапии инсулином деглудек снова были назначены метформин в дозе 2000 мг/сут и дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут утром.

По мере выздоровления потребность в инсулине продолжала снижаться. Каждые пять – семь дней доза инсулина деглудек уменьшалась на 2 ЕД и в течение 8–12 недель достигла минимальной (10–12 ЕД п/к вечером). При этом уровень глюкозы в крови натощак составлял менее 7 ммоль/л, глюкозы в крови через два часа после еды – менее 9 ммоль/л. За период наблюдения не было зафиксировано ни одного случая гипогликемии, существенного увеличения массы тела.

У одного больного удалось полностью отменить инсулин деглудек, остальные продолжали его применение в дозе 10–12 ЕД/сут вечером.

Во второй группе наблюдалось существенное улучшение показателей гликемии по сравнению с доковидным периодом.

Все пациенты отмечали удобство использования инсулина деглудек, возможность изменять время инъекции, что позволяло вести привычный образ жизни. Далее более подробно рассмотрим клинический случай одного из пациентов второй группы.

Пациент С., 73 лет. Диагноз: сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA_{1c} < 7%.

Из анамнеза: наблюдался по поводу СД 2 типа в течение семи лет. С целью коррекции углеводного обмена принимал метформин в дозе 1000 мг/сут и гликлазид модифицированного высвобождения. Однако целевые значения HbA_{1c} так и не были достигнуты. Глюкоза в крови натощак составляла 7,5–8,0 ммоль/л. Уровень глюкозы в крови через два часа после еды контролировал редко.

Больной соблюдал низкокалорийную диету, был физически активен, дозированно занимался спортом.

Уровень HbA_{1c} в апреле 2021 г. – 8,3%.

В июле 2021 г. заболел COVID-19 средней степени тяжести: температура тела – 39 °С, одышка при небольшой физической нагрузке, уровень SpO₂ – 85%.



Появилось ощущение жажды, глюкоза в крови натощак повысилась до 15 ммоль/л, глюкоза в крови через два часа после еды – более 20 ммоль/л.

С учетом степени тяжести COVID-19, выраженной декомпенсации углеводного обмена принято решение отменить метформин и гликлазид, назначить в базис-болюсном режиме инсулин деглудек в сочетании с инсулином аспарт. Стартовая доза инсулина деглудек составила 12 ЕД п/к вечером, инсулина аспарт – 6–8 ЕД перед основными приемами пищи, при необходимости с коррекционной целью и между приемами пищи – 4–6 ЕД. Титрация дозы инсулина деглудек проводилась каждые четыре-пять дней и увеличивалась на 2–4 ЕД. Доза инсулина аспарт титровалась ежедневно на основании показателей гликемии, чтобы поддерживать в течение суток уровень глюкозы в крови менее 10 ммоль/л.

За две недели удалось стабилизировать клинические проявления COVID-19 и уровень глюкозы в крови. Максимальная доза инсулина деглудек составила 24 ЕД/сут п/к вечером, инсулина аспарт – 20–22 ЕД/сут перед основными приемами пищи. Иногда с целью коррекции глюкозы в крови больному дополнительно вводили инсулин аспарт 4–6 ЕД один-два раза в день между приемами пищи.

В течение последующих двух недель постепенно нормализовалась температура тела, уменьшилась одышка, улучшились показатели SpO₂.

На этом фоне стала уменьшаться потребность в инсулине: исчезла необходимость во введении инсулина аспарт между приемами пищи, доза инсулина аспарт перед приемами пищи снизилась до 4–6 ЕД.

Проведенное лечение способствовало достижению и поддержанию целевого уровня глюкозы в крови. Так, значения глюкозы в крови натощак снизились менее 7 ммоль/л, постпрандиальной глюкозы – менее 9 ммоль/л.

После нормализации SpO₂ отменен прандиальный инсулин аспарт и к продолженной терапии инсулином деглудек назначены метформин в дозе 2000 мг/сут и дапаглифлозин в дозе 10 мг утром.

В дальнейшем на фоне регрессии клинических проявлений COVID-19, уменьшения дозы кортикостероидов потребность в инсулине деглудек стала уменьшаться. Это позволило каждые пять – семь дней снижать дозу на 2 ЕД. Через шесть недель она достигла минимальных значений – 10 ЕД/сут п/к вечером. Пациент наблюдался на протяжении шести месяцев. Общее состояние было хорошим. Глюкоза в крови соответствовала целевым значениям, масса тела не увеличилась, гипогликемические состояния не развивались.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что базальный аналог инсулина человека сверхдлительного действия деглудек эффективен при амбулаторном лечении пациентов с СД 2 типа и COVID-19 средней степени тяжести, в том числе выписанных из инфекционного стационара.

У всех больных удалось добиться целевых показателей углеводного обмена и регрессии клинических проявлений COVID-19 без повышения риска развития сердечно-сосудистых событий. Необходимо подчеркнуть, что при использовании инсулина деглудек требовалась сравнительно небольшая доза (в нашем исследовании максимальная доза препарата составляла 36 ЕД). Как следствие, не было зафиксировано ни одного эпизода гипогликемии, увеличения массы тела. Кроме того, терапия инсулином деглудек способствовала повышению психоэмоциональной стабильности пациентов.

Больные также отмечали удобство использования инсулина деглудек, возможность маневрировать временем выполнения инъекции, что в свою очередь позволяло вести привычный образ жизни. 🌟

Литература

1. Misra S., Barron E., Vamos E., et al. Temporal trends in emergency admissions for diabetic ketoacidosis in people with diabetes in England before and during the COVID-19 pandemic: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (10): 671–680.
2. Ramon J., Llauro G., Güerri R., et al. Acute-to-chronic glycemic ratio as a predictor of COVID-19 severity and mortality. *Diabetes Care.* 2022; 45 (1): 255–258.
3. Basra R., Whyte M., Karalliedde J., Vas P. What is the impact of microvascular complications of diabetes on severe COVID-19? *Microvasc. Res.* 2021; 140: 104310.
4. Govender N., Khaliq O.P., Moodley J., Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Prim. Care Diabetes.* 2021; 15 (4): 629–634.
5. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии.* 2020; 66 (1): 35–46.
6. Mohamed M., Alqassieh A., Soliman K., et al. Diabetes mellitus and COVID-19: review article. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021; 15 (6): 102268.
7. Dandona P., Ghanim H. Diabetes, obesity, COVID-19, insulin, and other antidiabetes drugs. *Diabetes Care.* 2021; 44 (9): 1929–1933.
8. Marso S.P., McGuire D.K., Zinman B., et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (8): 723–732.



9. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14 (9): 859–864.
10. Liu W, Yang X, Huang J. Efficacy and safety of insulin degludec versus insulin glargine: a systematic review and meta-analysis of fifteen clinical trials. *Int. J. Endocrinol.* 2018; 2018: 8726046.
11. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21 (4): 1001–1009.
12. Heise T, Nørskov M, Nosek L, et al. Insulin degludec: lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19 (7): 1032–1039.
13. Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen S.T, et al. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (3): 689–697.
14. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care.* 2012; 35 (12): 2464–2471.
15. Home P.D., Meneghini L., Wendisch U., et al. Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2012; 29 (6): 716–720.
16. Freemantle N., Meneghini L., Christensen T., et al. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36®) compared with insulin glargine in people with type 2 diabetes starting on basal insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. *Diabet. Med.* 2013; 30 (2): 226–232.
17. Steenblock C., Schwarz P.E.H., Ludwig B., et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (11): 786–798.
18. Yang W, Sun X, Zhang J, Zhang K. The effect of metformin on mortality and severity in COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021; 178: 108977.
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K.W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (7): 644–657.
20. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М., 2021.

Modern Basal Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and COVID-19 in Outpatient Practice

V.I. Kudinov, PhD¹, E.V. Salaichuk¹, M.S. Lankina, PhD^{1,2}, E.V. Pashchenko, PhD^{1,2}

¹ Rostov State Medical University

² Rostov Regional Clinical Hospital

Contact person: Vladimir I. Kudinov, endo-kudinov@mail.ru

Type 2 diabetes mellitus can significantly affect the course and outcome of COVID-19, since carbohydrate metabolism is significantly out of control and insulin therapy may be required both in hospital and outpatient treatment.

In the conditions of infectious hospitals, more often human insulins are used, which have a high variability of action, which significantly reduces the effectiveness of antihyperglycemic therapy, contributes to the occurrence of hypoglycemic conditions, the development of cardiovascular events. Unfortunately, in the conditions of an infectious hospital, patients with type 2 diabetes mellitus do not always have the opportunity to be effectively monitored by an endocrinologist, and it can be difficult for doctors of another specialty to determine the titration and correction of insulin therapy. At the same time, it is especially difficult to determine the titration of the dose of basal insulin.

The objective of this study is to evaluate the effectiveness of the use of the basal analogue of human insulin degludec in combination with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus as part of combined antihyperglycemic therapy.

Material and methods. At the outpatient stage, we observed 18 patients with COVID-19 in combination with type 2 diabetes mellitus, 8 were realized from the infectious department, where insulin therapy was carried out in the basal-bolus regimen, 10 patients were treated on an outpatient since the onset of COVID-19. As part of the combination therapy, metformin and inhibitor sodium-dependent glucose cotransporters 2 were used, if necessary, insulin aspart was administered for correction.

Results. The results of the study showed high efficacy of insulin degludec as part of combination therapy both after realized from an infectious hospital and in the treatment of COVID-19 at the outpatient stage. In all the analyzed cases, it was possible to achieve the glycemic targets without the risk of hypoglycemia, weight gain, and not a single cardiovascular event was recorded.

All patients noted psychoemotional stability, the convenience of using insulin degludec, flexibility of dosing time, to lead a normal routine daily life.

Key words: COVID-19, type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, degludec

29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2022 / 04.04 - 07.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

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



Институт
клинической
медицины
им. Н.В. Склифосовского
Первого Московского
государственного
медицинского
университета
им. И.М. Сеченова
Университетская
клиническая
больница № 2
Первого Московского
государственного
медицинского
университета
им. И.М. Сеченова

Оценка качества жизни и удовлетворенности лечением у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением, получавших различные схемы инсулинотерапии

Е.С. Малолеткина, В.В. Фадеев, д.м.н., проф., О.Ю. Гурова, к.м.н.,
И.В. Глинкина, к.м.н., М.В. Амосова, к.м.н., Ж.Ж. Шыман, И.А. Хайкина

Адрес для переписки: Екатерина Станиславовна Малолеткина, MaloletkinaE@mail.ru

Для цитирования: Малолеткина Е.С., Фадеев В.В., Гурова О.Ю. и др. Оценка качества жизни и удовлетворенности лечением у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением, получавших различные схемы инсулинотерапии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (2): 24–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-2-24-35

Оценка эффективности лечения сахарного диабета (СД) 2 типа, как правило, проводится на основании результатов гликемического контроля и динамики макро- и микрососудистых осложнений. Однако с позиции долгосрочной компенсации заболевания оценка качества жизни (КЖ) и удовлетворенности проводимым лечением является не менее важной. Опубликовано достаточно много работ, в которых оценивалось КЖ пациентов с СД 2 типа и морбидным ожирением (МО) после бариатрических операций. Однако проспективных исследований о влиянии на КЖ и степень удовлетворенности лечением различных схем инсулинотерапии у пациентов данной группы пока не проводилось.

В 24-недельное проспективное рандомизированное клиническое исследование было включено 140 пациентов с СД 2 типа и МО. Пациенты были разделены на четыре группы лечения. Первая группа получала базис-болюсную инсулинотерапию в комбинации с метформином, вторая – прандиальный инсулин в комбинации с метформином, третья – базальный инсулин в комбинации с ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) эмпаглифлозином и метформином, четвертая – прандиальный инсулин в комбинации с эмпаглифлозином и метформином.

Исходно и через 24 недели оценивали уровень гликированного гемоглобина, антропометрические показатели, частоту гипогликемий, удовлетворенность лечением по DTSQ и качество жизни по опроснику ADDQoL-19. У пациентов с СД 2 типа и МО степень удовлетворенности проводимым лечением увеличивалась по мере снижения суточных доз инсулина ($r = -0,3, p < 0,01$), массы тела ($r = -0,4, p < 0,01$) и количества ежедневных инъекций ($r = -0,3, p < 0,01$). Применение ингибитора НГЛТ-2 с базальным/прандиальным инсулином и метформином ассоциировалось с повышением не только удовлетворенности лечением, но и качества жизни.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, морбидное ожирение, инсулинотерапия, качество жизни, удовлетворенность лечением

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа – хроническое заболевание, масштабы распространения которого сопоставимы с эпидемией. В настоящее время в мире СД 2 типа страдают около 463 млн человек,

при этом заболеваемость продолжает неуклонно расти [1].

Целью лечения СД 2 типа является предотвращение возникновения и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений, а также достижение качест-



ва и продолжительности жизни как у лиц без нарушений углеводного обмена [2].

В ряде рандомизированных клинических исследований для предотвращения развития поздних осложнений сахарного диабета доказана важность достижения гликемического контроля [3–5].

В реальной клинической практике эффективность лечения больных СД 2 типа, как правило, определяется по физическому состоянию здоровья, в том числе по динамике гликемического контроля и поздних осложнений заболевания. Однако с позиции долгосрочной компенсации хронического заболевания не менее важными показателями эффективности терапии являются удовлетворенность лечением и качество жизни (КЖ) [2, 6, 7].

Сахарный диабет оказывает отрицательное воздействие на качество жизни, затрагивая многие ее аспекты, включая психосоциальные. Это связано с необходимостью модификации образа жизни, периодами декомпенсации углеводного обмена, развитием и прогрессированием осложнений заболевания, повышенным риском инвалидизации [6–8]. Более низкое КЖ отмечается у пациентов, получающих более сложные схемы лечения, имеющих осложнения СД, коморбидные заболевания [9]. Согласно результатам исследования S.N. Slagter и соавт., КЖ у лиц с СД 2 типа и морбидным ожирением (МО) существенно ниже, чем у пациентов с СД 2 типа и менее выраженной степенью ожирения [10].

За последние десять лет опубликовано немало работ, посвященных оценке КЖ у пациентов с СД 2 типа и МО после бариатрических операций. Однако исследований степени удовлетворенности лечением и качества жизни у пациентов с СД 2 типа и МО, получавших разные схемы инсулинотерапии, пока не проводилось.

Цель исследования

В настоящем исследовании оценивались качество жизни и удовлетворенность лечением у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением, получавших разные схемы инсулинотерапии.

Материал и методы

В проспективное рандомизированное открытое 24-недельное клиническое исследование были включены 174 пациента, из них 140 полностью завершили протокол исследования и были включены в последующий анализ результатов. Критерии включения и невключения в исследование представлены в табл. 1. Для рандомизации пациентов применялся блочный метод с использованием таблицы случайных чисел. Участники исследования были разделены на четыре группы лечения. Первая группа (n = 40) получала инсулинотерапию в базис-болюсном режиме и метформин (ББИТ + М), вторая (n = 40) – инсулин ультракороткого действия в режиме множественных прандиальных инъекций и мет-

формин (ПИ + М), третья (n = 30) – базальный инсулин в комбинации с метформином и ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) эмпаглифлозином в дозе 25 мг/сут (БИ + М + Э), четвертая (n = 30) – инсулин ультракороткого действия в режиме множественных прандиальных инъекций в сочетании с метформином и эмпаглифлозином (ПИ + М + Э). Эффективность проводимой терапии оценивалась по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), безопасность – по количеству эпизодов гипогликемий через шесть месяцев (24 недели) наблюдения. Кроме того, анализировались суточные дозы инсулина, количество инъекций инсулина, масса тела исходно и через шесть месяцев лечения. Исходно и через 24 недели лечения также изучали КЖ и удовлетворенность пациентов проводимым лечением. Для оценки КЖ применялась русскоязычная версия валидизированного опросника ADDQoL-19 (Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life – 19),

формин (ПИ + М), третья (n = 30) – базальный инсулин в комбинации с метформином и ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) эмпаглифлозином в дозе 25 мг/сут (БИ + М + Э), четвертая (n = 30) – инсулин ультракороткого действия в режиме множественных прандиальных инъекций в сочетании с метформином и эмпаглифлозином (ПИ + М + Э).

Эффективность проводимой терапии оценивалась по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), безопасность – по количеству эпизодов гипогликемий через шесть месяцев (24 недели) наблюдения. Кроме того, анализировались суточные дозы инсулина, количество инъекций инсулина, масса тела исходно и через шесть месяцев лечения.

Исходно и через 24 недели лечения также изучали КЖ и удовлетворенность пациентов проводимым лечением. Для оценки КЖ применялась русскоязычная версия валидизированного опросника ADDQoL-19 (Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life – 19),

Таблица 1. Критерии включения и невключения/исключения из исследования

Критерии включения	Критерии невключения/исключения
Подтвержденный диагноз СД 2 типа Продолжительность заболевания более пяти лет	Перенесенные инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за шесть месяцев до скрининга/за период наблюдения
Возраст старше 18 лет	Беременность
ИМТ 35 кг/м ² и более	Тяжелая соматическая патология: <ul style="list-style-type: none"> ■ хроническая сердечная недостаточность третьего-четвертого функционального класса ■ тяжелая почечная и печеночная недостаточность
Уровень HbA1c 7,5% и более на фоне проводимой базис-болюсной инсулинотерапии, комбинированной сахароснижающей терапии	Отказ от дальнейшего участия в исследовании
СКФ 45 мл/мин/1,73м ² и более	СКФ менее 45 мл/мин/1,73м ²
Подписанное информированное согласие	Предшествующая терапия ингибиторами НГЛТ-2

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.



удовлетворенности пациентов лечением – DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire). На использование в исследовании русскоязычных версий опросников ADDQoL-19 и DTSQ было получено согласие С. Bradley, заключено лицензионное соглашение от 26.09.2016 № СВ 620.

Первые два вопроса опросника ADDQoL-19 носят общий характер. Первый вопрос касается оценки КЖ пациента в целом в настоящий момент времени. Второй вопрос позволяет установить, каким образом сахарный диабет влияет на КЖ больного. Для изучения влияния СД на различные аспекты КЖ предусмотрено 19 доменов. Сначала в баллах рассчитывается взвешенное влияние каждого домена на КЖ, далее – средневзвешенный балл КЖ.

DTSQ включает восемь вопросов, шесть из которых направлены на оценку удовлетворенности лечением за последние несколько недель. Результат также представляется в баллах – от нуля (отрицательный ответ, очень неудовлетворен) до шести (положительный ответ, очень удовлетворен). Максимальное количество баллов – 36. Второй и третий вопросы нацелены на определение частоты восприятия пациентом гипер- и гипогликемий, при этом ноль баллов свидетельствует о том, что таковых не было ни разу, шесть баллов – отмечались подавляющую часть времени.

В исследование включали пациентов, соответствующих критериям включения и подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Документ был одобрен локальным

этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета).

Статистический анализ проведен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics V23. Данные представлены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения, медианы и интерквартильного размаха. Для выявления различий между тремя и более независимыми группами по количественному признаку применялся тест Краскела – Уоллиса. Множественные сравнения между группами проводились с помощью критерия Данна. Для выявления различий между двумя и более зависимыми группами по количественному признаку применялся критерий Фридмана, между двумя зависимыми группами – критерий Уилкоксона. С целью сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 . Для анализа связи между различными числовыми переменными применялась ранговая корреляция Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика участников исследования

Клиническое исследование завершили 140 пациентов, из них 109 женщин и 31 мужчина. Общая характеристика включенных в исследование представлена в табл. 2.

Исходно пациенты всех групп лечения были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности заболевания, антропометрическим параметрам.

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Все участники	Первая группа (ББИТ + М) (n = 40)	Вторая группа (ПИ + М) (n = 40)	Третья группа (БИ + М + Э) (n = 30)	Четвертая группа (ПИ + М + Э) (n = 30)	Сравнение
Соотношение мужчин/женщин, абс. (%)	31/109 (22/78)	6/34 (15/85)	6/34 (15/85)	11/19 (37/63)	8/22 (27/73)	$p = 0,09$
Возраст, лет	60 [56; 64]	61 [57; 66]	60 [56; 63]	60 [54; 64]	57 [54; 62]	$H = 5,731$ $p = 0,125$
Стаж СД 2 типа, лет	13 [10; 16]	14 [10; 20]	12 [10; 15]	13 [9; 16]	12 [9; 16]	$H = 3,557$ $p = 0,313$
Масса тела, кг	110 [98; 120]	108 [96; 118]	111 [101; 121]	108 [97; 115]	115 [102; 124]	$H = 3,619$ $p = 0,320$
ИМТ, кг/м ²	39 [36; 42]	38 [36; 43]	40 [37; 42]	39 [36; 41]	38 [36; 40]	$H = 2,89$ $p = 0,409$
HbA1c, %	9,3 [8,3; 10,7]	9,4 [8,5; 10,5]	8,9 [8,2; 9,5]	10,0 [8,8; 10,8]	9,4 [8,2; 11,3]	$H = 5,53$ $p = 0,137$

Таблица 3. Уровень HbA1c через 24 недели в разных группах инсулинотерапии, %

HbA1c	Первая группа (ББИТ + М) (n = 40)	Вторая группа (ПИ + М) (n = 40)	Третья группа (БИ + М + Э) (n = 30)	Четвертая группа (ПИ + М + Э) (n = 30)	Сравнение
Достигнутый уровень	7,9 [7,5; 8,9]	7,9 [7,5; 8,1]	8,0 [7,6; 8,5]	8,0 [7,3; 8,7]	$H = 1,607$ $p = 0,658$
Разница с исходным уровнем	-1,2 [-2,1; 0,6]	-0,9 [-1,9; -0,5]	-1,75 [-2,8; -0,8]	-1,5 [-2,5; -0,6]	$H = 5,866$ $p = 0,118$



Таблица 4. Суточные дозы инсулина, количество инъекций в сутки, эпизоды гипогликемий, масса тела через 24 недели в разных группах инсулинотерапии

Показатель	Первая группа (ББИТ + М) (n = 40)	Вторая группа (ПИ + М) (n = 40)	Третья группа (БИ + М + Э) (n = 30)	Четвертая группа (ПИ + М + Э) (n = 30)	Сравнение
Достигнутая масса тела, кг	110,5 [100,0; 121,5]	115 [104,3; 123,5]	102 [93,8; 110,0]	109,5 [93,8; 118,5]	H = 9,81 p = 0,029 p ₁₋₂ = 0,560 p ₁₋₃ = 0,009 p ₁₋₄ = 0,005 p ₂₋₃ = 0,008 p ₂₋₄ = 0,045 p ₃₋₄ = 0,235
Разница между достигнутой массой тела и исходной, кг	2 [1; 4]	3 [-0,75; 5,00]	-5 [-5,5; -2,0]	-4 [-6; -2]	H = 74,43 p = 0,001 p ₁₋₂ = 0,154 p ₁₋₃ = 0,001 p ₁₋₄ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,241
Суточная доза инсулина, ЕД	100 [84; 118]	62 [48; 86]	45 [32; 57]	49 [38; 61]	H = 73,08 p = 0,001 p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,004 p ₃₋₄ = 0,061
Количество инъекций инсулина в сутки, абс.	5 [5; 6]	5 [3; 6]	1 [1; 2]	3 [3; 4]	H = 91,7 p = 0,001 p ₁₋₂ = 0,943 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001
Количество эпизодов гипогликемии в месяц, абс.	4 [1; 4]	4 [2; 4]	1 [1; 2]	1 [1; 3]	H = 26,11 p = 0,001 p ₁₋₂ = 0,102 p ₁₋₃ = 0,005 p ₁₋₄ = 0,046 p ₂₋₃ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,032 p ₃₋₄ = 0,161

Оценка эффективности и безопасности проводимого лечения

Через 24 недели лечения статистически значимой разницы в достигнутом уровне HbA_{1c} между группами выявлено не было (p = 0,658), что свидетельствовало о потенциальной эффективности каждого из исследуемых режимов инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа и МО в условиях жесткого врачебного контроля (табл. 3).

Через шесть месяцев в первой и второй группах суточные дозы инсулина оказались значимо выше, чем в третьей и четвертой группах – 100 [84; 118] и 62 [48; 86] против 45 [32; 57] и 49 [38; 61] ЕД соответственно (табл. 4). Наибольшее количество инъекций инсулина в сутки также зафиксировано у получавших ББИТ + М и ПИ + М – 5 [5; 6] и 5 [3; 6] соответствен-

но, в то же время у пациентов на терапии БИ + М + Э и ПИ + М + Э данный показатель составил 1 [1; 2] и 3 [3; 4] (см. табл. 4). Кроме того, к концу периода наблюдения в третьей и четвертой группах отмечалась наименьшая частота развития гипогликемических состояний по сравнению с первой и второй группами – 1 [1; 2] и 1 [1; 3] против 4 [1; 4] и 4 [2; 4] случаев в месяц (см. табл. 4).

Наибольшего снижения массы тела через 24 недели лечения достигли пациенты в группах БИ + М + Э и ПИ + М + Э – -5 [-5,5; -2,0] и -4 [-6; -2] кг, в то время как в группах ББИТ + М и ПИ + М наблюдалось увеличение веса на 2 [1; 4] и 3 [-0,75; 5,00] кг соответственно (p = 0,029) (см. табл. 4).

Более детальный анализ показателей гликемического контроля, антропометрических данных,



Таблица 5. Влияние разных режимов инсулинотерапии на качество жизни пациентов в целом по опроснику ADDQoL-19

Группа терапии	Качество жизни в целом		Сравнение
	исходно	через 24 недели	
ББИТ + М	0,2 (Ме 0 [0; 1,0])	0 (Ме 0 [-1; 1])	W = -1,5 p = 0,134
ПИ + М	0,3 (Ме 0 [0; 1,0])	0,17 (Ме 0 [0; 1,00])	W = -0,83 p = 0,405
БИ + М + Э	0,33 (Ме 0,50 [0; 1,00])	0,46 (Ме 1 [0; 1,00])	W = -0,91 p = 0,366
ПИ + М + Э	0,65 (Ме 1 [0; 1,00])	0,3 (Ме 0,5 [0; 1,0])	W = -1,39 p = 0,165

метаболических показателей у пациентов с СД 2 типа и МО, получавших различные схемы инсулинотерапии, представлен в более ранних публикациях.

Оценка качества жизни и удовлетворенности лечением. Большинство пациентов, включенных в исследование, исходно оценивали свое качество жизни, не связанное с сахарным диабетом (первый обзорный вопрос по опроснику ADDQoL-19), как хорошее и нейтральное (не плохое, не хорошее). В группе ББИТ + М средний балл по опроснику ADDQoL-19 составил $0,20 \pm 0,96$ (Ме 0 [0; 1,00]), в группе ПИ + М – $0,34 \pm 0,70$ (Ме 0 [0; 1,00]), в группе БИ + М + Э – $0,33 \pm 0,92$ (Ме 0,50 [0; 1,00]), в группе

ПИ + М + Э – $0,65 \pm 0,86$ (Ме 1,00 [0; 1,00]) (N = 3,703, p = 0,295). Распределение ответов на первый обзорный вопрос представлено на рис. 1. Оценка КЖ различалась среди женщин и мужчин. Так, для женщин был характерен более низкий средний балл по сравнению с мужчинами (p = 0,04). В то же время, согласно результатам корреляционного анализа, оценка пациентами КЖ, не связанного с наличием СД 2 типа, не зависела от возраста, продолжительности заболевания, уровня HbA1c, массы тела, индекса массы тела (ИМТ). Через шесть месяцев исследования оценка пациентами КЖ в целом значимо не изменилась (табл. 5). Статистически значимых различий между разными группами инсулинотерапии по данному показателю также не получено (N = 4,314, p = 0,229).

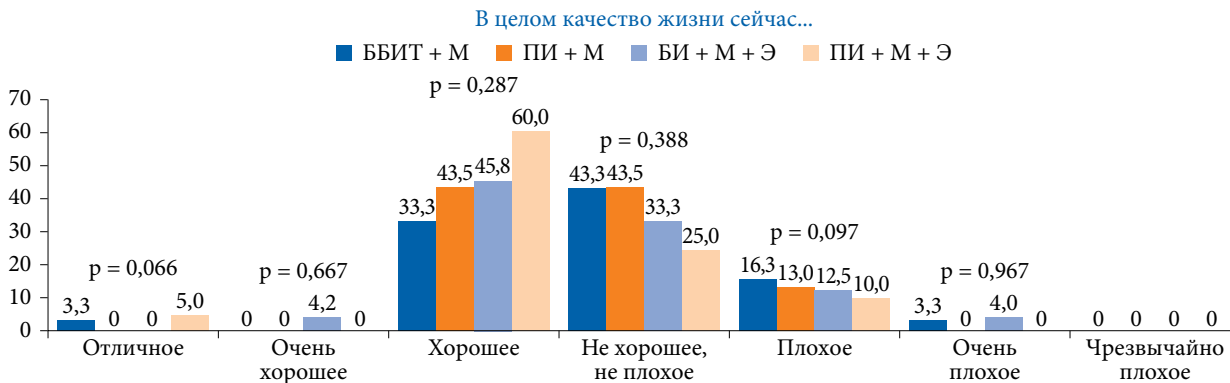


Рис. 1. Распределение ответов пациентов на первый обзорный вопрос опросника ADDQoL-19 в разных группах инсулинотерапии исходно

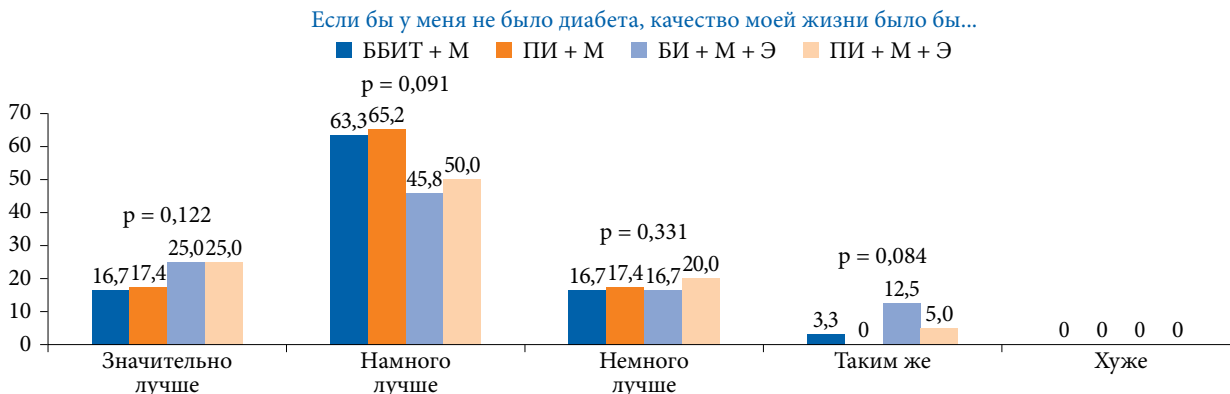
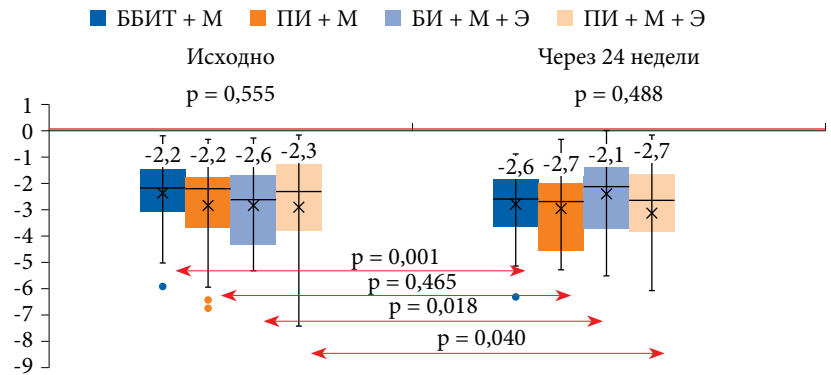


Рис. 2. Распределение ответов пациентов на второй обзорный вопрос опросника ADDQoL-19 в разных группах инсулинотерапии исходно



При анализе ответов пациентов на второй обзорный вопрос опросника ADDQoL-19, полученных исходно, выявлено, что наличие сахарного диабета существенно ухудшало их качество жизни независимо от схемы терапии. В группе ББИТ + М средний балл при ответе на данный вопрос составил $-1,93 \pm 0,69$ (Ме $-2,00$ $[-2,50; -1,30]$), в группе БИ + М + Э $-1,83 \pm 0,96$ (Ме $-2,00$ $[-2,80; -1,00]$), в группе ПИ + М + Э $-1,95 \pm 0,83$ (Ме $-2,00$ $[-2,75; -1,25]$), в группе ПИ + М $-2,00 \pm 0,60$ (Ме $-2,00$ $[-2,70; -1,25]$) ($N = 0,168$, $p = 0,983$). Распределение ответов пациентов на второй обзорный вопрос в разных группах лечения представлено на рис. 2. Через шесть месяцев в группе БИ + М + Э отмечено статистически значимое увеличение среднего балла по отношению к исходному $-1,08 \pm 0,93$ (Ме $-1,00$ $[-2,00; -0,25]$) по сравнению с другими группами лечения. Так, в группе ББИТ + М средний балл при ответе на второй вопрос составил $-1,80 \pm 0,95$ (Ме $-2,00$ $[-2,60; -1,15]$), в группе ПИ + М + Э $-1,95 \pm 0,94$ (Ме $-2,00$ $[-2,75; -2,00]$), в группе ПИ + М $-1,78 \pm 0,99$ (Ме $-2,00$ $[-3,00; -1,00]$) ($N = 12,78$, $p = 0,005$, $p_{1-2} = 0,862$, $p_{1-3} = 0,015$, $p_{1-4} = 0,956$, $p_{2-3} = 0,037$, $p_{2-4} = 0,891$, $p_{3-4} = 0,041$). Таким образом, у пациентов, переведенных на терапию базальным инсулином в сочетании с метформинном и эмпаглитфлозином, через 24 недели КЖ, связанное с наличием СД 2 типа, улучшилось.

Для более детальной оценки КЖ был рассчитан средневзвешенный балл, который может варьироваться от минус девяти (крайне плохое КЖ) до трех (отличное КЖ). Полученные данные подтвердили отрицательное влияние СД 2 типа на КЖ всех пациентов. Исходно в первой группе среднее значение КЖ составило $-2,35 \pm 1,35$ балла (Ме $-2,18$ $[-3,61; -1,49]$; мин $-5,95$; макс $-0,21$), во второй группе $-2,88 \pm 1,87$ (Ме $-2,21$ $[-3,63; -1,79]$; мин $-6,74$; макс $-0,32$), в третьей группе $-2,83 \pm 1,42$ (Ме $-2,63$ $[-4,31; -1,73]$; мин $-5,31$; макс $-0,27$), в четвертой группе $-2,91 \pm 2,02$ балла (Ме $-2,32$ $[-3,77; -1,29]$; мин $-7,40$; макс $-0,16$). К окончанию периода наблюдения в первой и четвертой группах статистически значимо уменьшился средневзвешенный балл КЖ, то есть отрицательная динамика по сравнению с исходными параметрами. Если исходно в первой группе рассматриваемый показатель достигал $-2,35 \pm 1,35$ балла (Ме $-2,18$ $[-3,06; -1,49]$), то через 24 недели лечения $-2,82 \pm 1,30$ балла (Ме $-2,58$ $[-3,61; -1,84]$) ($W = -4,295$, $p = 0,001$). В четвертой группе исходно он составлял $-2,95 \pm 2,02$ балла (Ме $-2,31$ $[-3,78; -1,28]$), через 24 недели $-3,14 \pm 2,17$ балла (Ме $-2,68$ $[-3,80; -1,68]$) ($W = -2,055$, $p = 0,040$). В третьей группе отмечалось статистически значимое увеличение средневзвешенного балла КЖ к окончанию периода наблюдения относительно исходного $-2,83 \pm 1,40$ (Ме $-2,63$ $[-4,31; -1,76]$) против $-2,42 \pm 1,60$ (Ме $-2,13$ $[-3,71; -1,01]$) ($W = -2,373$, $p = 0,018$). Кроме того, согласно результатам корреляционного анализа, в данной группе выявлена положительная связь между средневзвешенным баллом КЖ через шесть месяцев и $\Delta HbA1c$ через шесть месяцев ($r = 0,530$, $p = 0,008$) и отрицательная связь между средневзвешенным баллом КЖ через шесть месяцев



Примечание. Красная линия – порог удовлетворительного качества жизни.

Рис. 3. Динамика средневзвешенного балла качества жизни, оцениваемого по опроснику ADDQoL-19, в разных группах инсулинотерапии



Примечание. Н/п – неприменимо.

Рис. 4. Динамика средневзвешенного балла по отдельным аспектам качества жизни, оцениваемым по опроснику ADDQoL-19, в группе ББИТ + М

и исходным уровнем $HbA1c$ ($r = -0,482$, $p = 0,017$). Во второй группе средневзвешенный балл КЖ значимо не изменился от исходного и оставался низким в течение всего периода наблюдения $-2,84 \pm 1,86$ (Ме $-2,21$ $[-3,63; -1,79]$) против $-2,99 \pm 1,45$ (Ме $-2,73$ $[-4,56; -2,05]$) ($W = -0,730$, $p = 0,465$).

Средневзвешенный балл КЖ у больных СД 2 типа с МО вне зависимости от используемых режимов инсулинотерапии как исходно, так и через 24 недели лечения оставался низким и статистически значимо не различался между группами ($N_{исх.} = 2,086$, $p = 0,555$, $N_{через 24 нед.} = 2,432$, $p = 0,488$). Динамика средневзвешенного балла КЖ в исследуемых группах представлена на рис. 3.



Примечание. Н/п – неприменимо.

Рис. 5. Динамика средневзвешенного балла по отдельным аспектам качества жизни, оцениваемым по опроснику ADDQoL-19, в группе ПИ + М



Примечание. Н/п – неприменимо.

Рис. 6. Динамика средневзвешенного балла по отдельным аспектам качества жизни, оцениваемым по опроснику ADDQoL-19, в группе БИ + М + Э

При обработке ответов на вопросы опросника ADDQoL-19 исходно у всех пациентов с СД 2 типа и МО установлено снижение КЖ по всем 19 доменам, однако в наибольшей степени по таким, как досуг (1-й домен), отпуск (4-й), отношения с родными (6-й), внешность (10-й), тревога о будущем (14-й), материальное положение (15-й), зависимость от других (17-й), возможность выбирать что и когда есть и пить (18-й и 19-й) (рис. 4–7). Через шесть месяцев в первой группе отмечалось снижение КЖ практически по всем доменам, но более значимо по доменам «досуг», «профессиональная деятельность», «поездка», «отпуск», «уверенность в себе» (см. рис. 4). У пациентов третьей группы через 24 недели лечения отмечено улучшение КЖ по подавляющему большинству доменов (см. рис. 6).

Помимо КЖ была оценена степень удовлетворенности проводимым лечением. При анализе исходных данных, полученных с помощью DTSQ, лишь треть пациентов каждой группы была удовлетворена назначенной терапией (от 30 до 36 баллов) (рис. 8). Оценка удовлетворенности проводимым лечением во всех четырех группах исходно и через 24 недели представлена в табл. 6.

Полученные результаты свидетельствовали о низкой удовлетворенности лечением во всех исследуемых группах. Через 24 недели в группах БИ + М + Э ($W = -3,64, p = 0,001$), ПИ + М + Э ($W = -2,645, p = 0,008$) и ПИ + М ($W = -2,866, p = 0,004$) отмечено статистически значимое увеличение степени удовлетворенности проводимым лечением, в то время как в группе ББИТ + М ($W = -0,261, p = 0,794$) она осталась низкой. К окончанию периода наблюдения в группе БИ + М + Э количество пациентов, удовлетворенных лечением (30–36 баллов), увеличилось на 30% (9 человек) ($p = 0,012$), в то время как во второй группе – на 5% (2) ($p = 0,687$), в четвертой группе – на 7% (3) ($p = 0,689$). В группе ББИТ + М, наоборот, зафиксировано снижение доли пациентов с приемлемым значением суммарного балла, отражающего удовлетворенность проводимым лечением, на 15% (6) ($p = 0,046$). Изменение распределения пациентов в зависимости от степени удовлетворенности проводимым лечением представлено на рис. 9. Через 24 недели суммарный балл удовлетворенности проводимым лечением статистически значимо различался между группами ($N = 27,63, p = 0,001$). Так, наибольшей она была у получавших БИ + М + Э, наименьшей – у пациентов на терапии ББИТ + М. Различия показателей между группами были следующими: $p_{1-2} = 0,04, p_{1-3} = 0,001, p_{1-4} = 0,001, p_{2-3} = 0,006, p_{2-4} = 0,566, p_{3-4} = 0,048$.

Согласно результатам корреляционного анализа, у пациентов с СД 2 типа и МО имела место обратная связь между удовлетворенностью лечением и суточной дозой инсулина ($r = -0,313, p = 0,001, n = 140$), количеством инъекций инсулина в сутки ($r = -0,365, p = 0,001, n = 140$), изменением массы тела на фоне лечения ($r = -0,342, p = 0,001, n = 140$). Степень удовлетворенности проводимым лечением увеличивалась



по мере снижения суточных доз инсулина, массы тела, уменьшения количества ежедневных инъекций. Оценка в динамике составляющих DTSSQ в группах ББИТ + М и ПИ + М показала снижение частоты восприятия гипергликемий через 24 недели лечения ($W = -3,048, p = 0,002$ и $W = -4,662, p = 0,000$ соответственно). В группе БИ + М + Э по окончании периода исследования отмечено снижение частоты восприятия как гипергликемий, так и гипогликемий. Через 24 недели пациенты третьей и четвертой групп достаточно высоко оценили разные показатели удовлетворенности лечением по DTSSQ в отличие от пациентов первой группы (рис. 10–13).

Кроме того, согласно результатам корреляционного анализа, по окончании наблюдения в третьей группе установлена обратная связь между удовлетворенностью лечением и массой тела ($r = -0,477, p = 0,008$), а также между уровнем HbA1c ($r = -0,303, p = 0,012$), в четвертой группе – между удовлетворенностью лечением и уровнем HbA1c, а также массой тела ($r = -0,384, p = 0,036$ и $r = -0,383, p = 0,046$ соответственно).

Таким образом, у пациентов с СД 2 типа и МО, получавших эмпаглифлозин в комбинации как с базальным, так и с прандиальным инсулином, на фоне снижения массы тела и уровня HbA1c увеличилась степень удовлетворенности проводимым лечением.

Обсуждение результатов

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что пациенты с СД 2 типа и МО оценивают КЖ, связанное с наличием хронического заболевания, как низкое, причем КЖ в целом, не связанное с наличием СД 2 типа, – как нейтральное или хорошее. Более низкий балл КЖ отмечен у женщин.

Результаты нашего исследования сопоставимы с данными литературы [11–13]. Так, в исследовании A. Pichon-Riviere и соавт. у пациентов с СД 2 типа и ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$), находившихся на инсулинотерапии, КЖ в целом оказалось достаточно высоким (средний балл при ответе на первый обзорный вопрос опросника ADDQoL – $0,98 \pm 0,89$). Однако качество жизни, связанное с СД 2 типа, оставалось низким: средний балл при ответе на второй обзорный вопрос – $-1,49 \pm 0,90$, средневзвешенный балл КЖ – $-1,77 \pm 1,58$ [12]. Более низкое КЖ, не связанное с СД 2 типа, в нашем исследовании можно объяснить особенностью выборки. В исследование включали пациентов с морбидным ожирением и более высокой частотой коморбидных заболеваний, способных повлиять на качество жизни в целом, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во сне, остеопороз.

Таблица 6. Изменение степени удовлетворенности проводимым лечением, оцениваемой по DTSSQ, в разных группах инсулинотерапии

Удовлетворенность проводимым лечением	Первая группа (ББИТ + М) (n = 40)	Вторая группа (ПИ + М) (n = 40)	Третья группа (БИ + М + Э) (n = 30)	Четвертая группа (ПИ + М + Э) (n = 30)	Сравнение
Суммарный балл исходно	24,0 [17,3; 30,0]	22,5 [20,0; 28,3]	26,0 [21,8; 31,0]	25,0 [15,8; 31,3]	$N = 1,699, p = 0,637$
Суммарный балл через 24 недели	24 [21; 28]	27 [23; 31]	32 [28; 34]	27 [25; 33]	$N = 27,634, p = 0,001$

В группе пациентов с СД 2 типа и МО терапия базальным инсулином в комбинации с метформином и эмпаглифлозином не только не уступала по эффективности базис-болюсному режиму инсулинотерапии в сочетании с метформином, но и приводила к увеличению средневзвешенного балла КЖ, оцениваемого по опроснику



Примечание. Н/п – неприменимо.

Рис. 7. Динамика средневзвешенного балла по отдельным аспектам качества жизни, оцениваемым по опроснику ADDQoL-19, в группе ПИ + М + Э

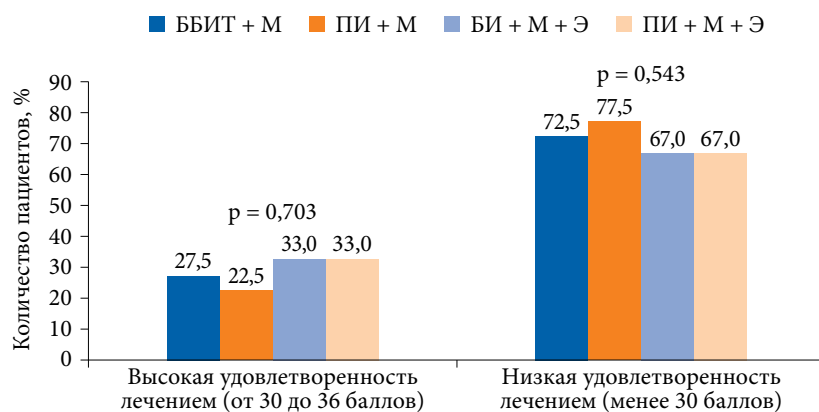


Рис. 8. Распределение пациентов в зависимости от степени удовлетворенности проводимым лечением, определяемой по DTSSQ, в разных группах инсулинотерапии исходно

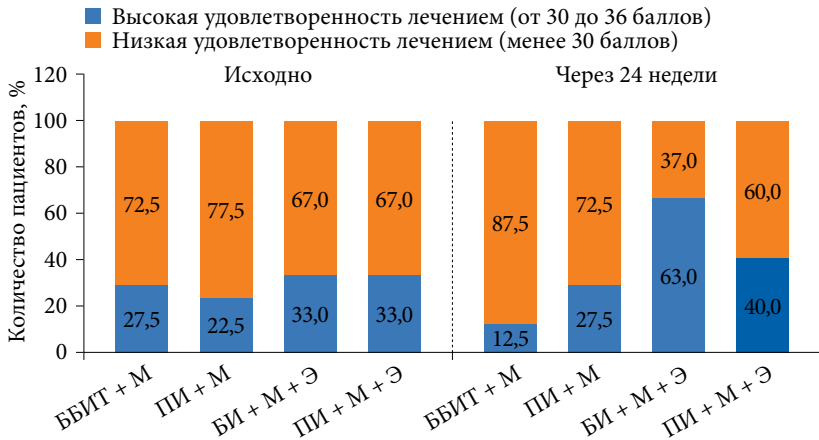
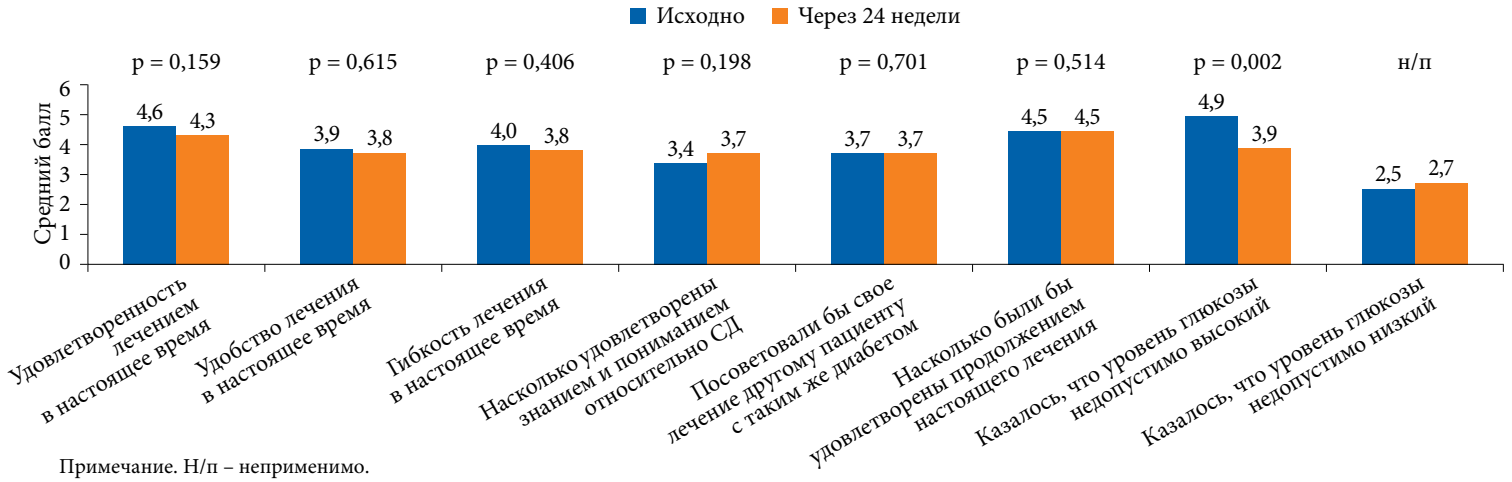


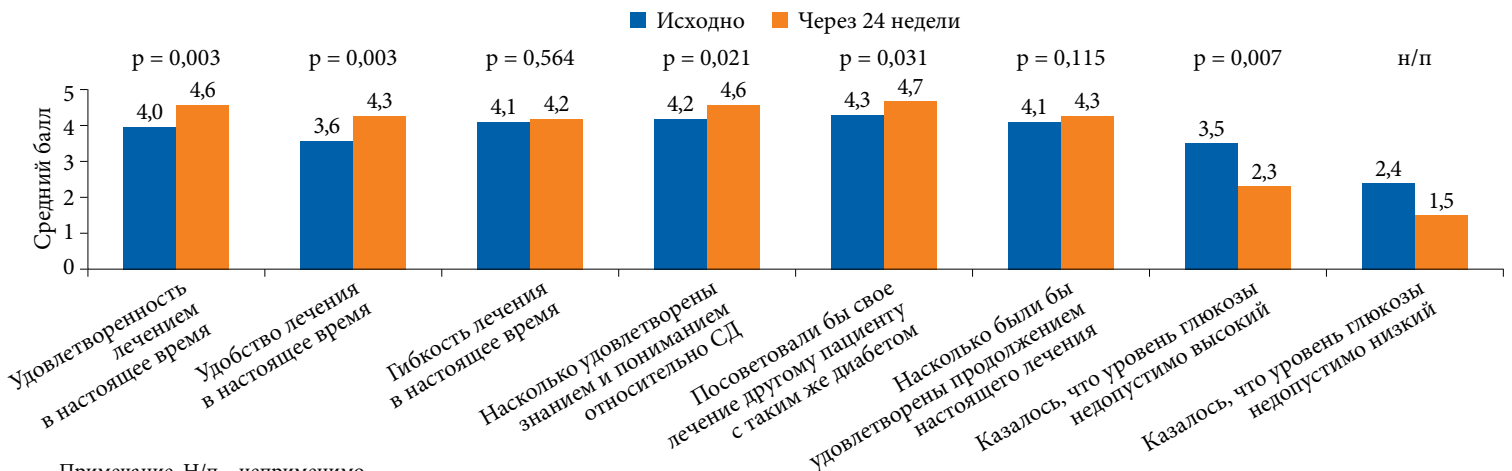
Рис. 9. Динамика распределения пациентов по степени удовлетворенности проводимым лечением, определяемой по DTSQ, в разных группах инсулинотерапии

ADDQoL-19. При этом отмечалось улучшение КЖ по ряду доменов. В данной группе терапии была выявлена связь между КЖ и гликемическим контролем. В частности, с улучшением КЖ (увеличением средневзвешенного балла) ассоциировалось более выраженное снижение уровня HbA1c. Данные литературы о связи между гликемическим контролем и КЖ у пациентов с СД 2 типа противоречивы. В одних исследованиях показано, что улучшение гликемического контроля приводит к улучшению КЖ [9, 14], в других – такая связь не обнаружена [11, 15, 16]. Согласно результатам эпидемиологического исследования PANORAMA, проведенного в Испании, пациенты с более плохим метаболическим контролем, частыми эпизодами гипогликемий и более сложными схемами лечения имели более низкое КЖ [9].



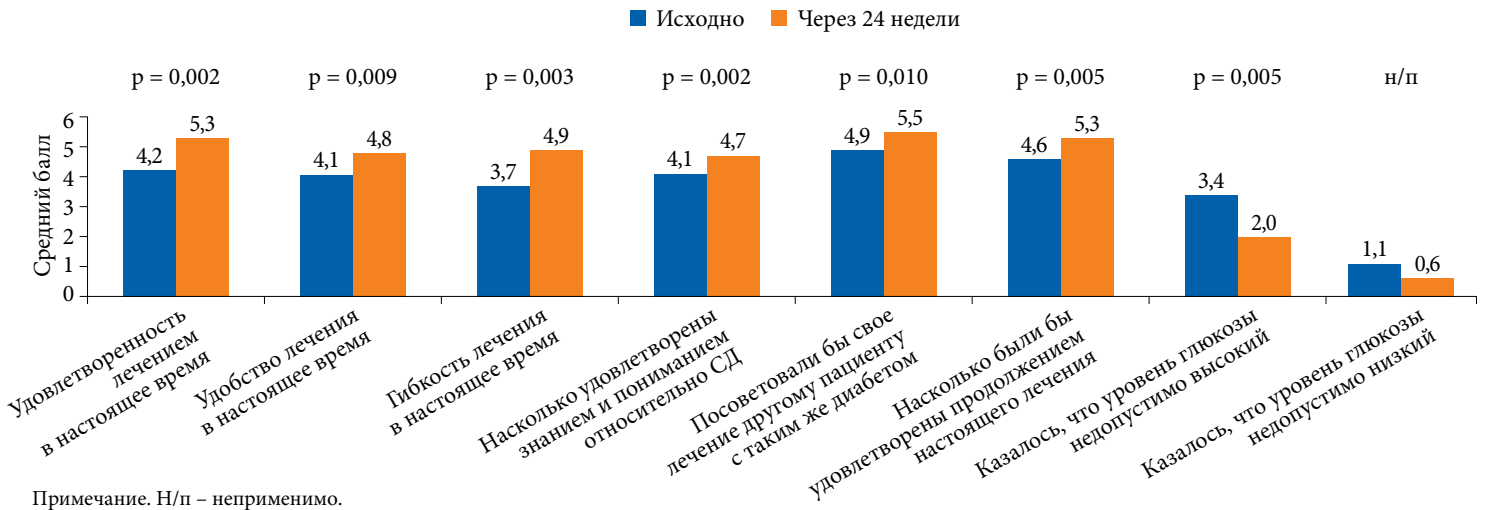
Примечание. Н/п – неприменимо.

Рис. 10. Оценка удовлетворенности лечением по DTSQ пациентами группы ББИТ + М



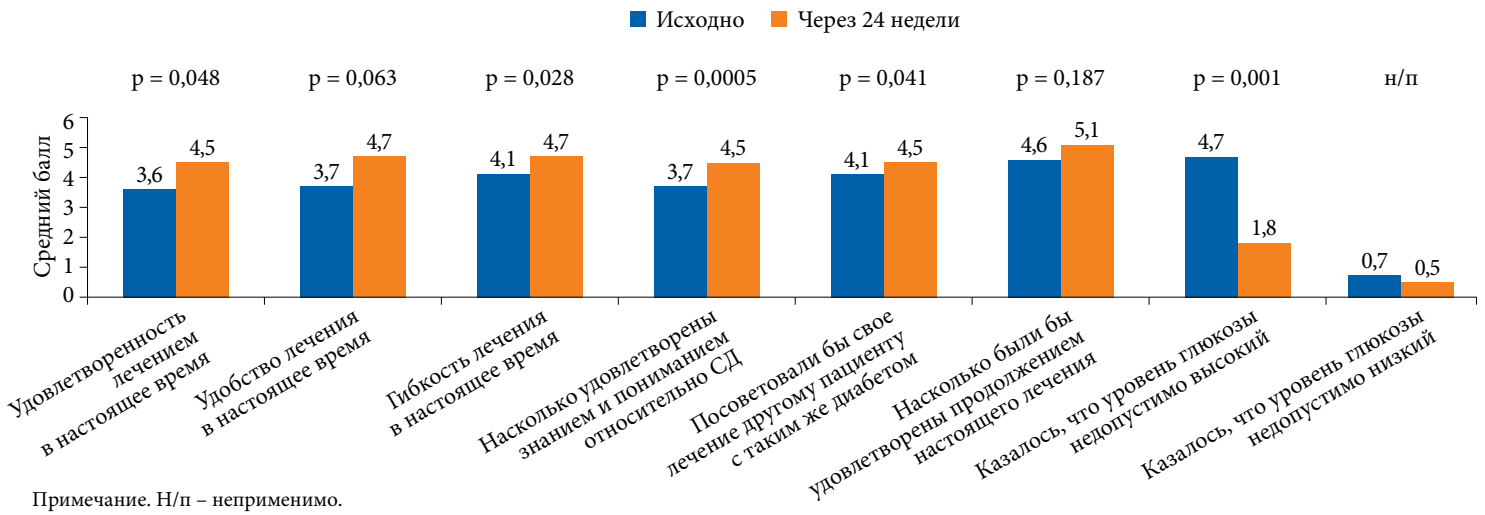
Примечание. Н/п – неприменимо.

Рис. 11. Оценка удовлетворенности лечением по DTSQ пациентами группы ПИ + М



Примечание. Н/п – неприменимо.

Рис. 12. Оценка удовлетворенности лечением по DTSQ пациентами группы БИ + М + Э



Примечание. Н/п – неприменимо.

Рис. 13. Оценка удовлетворенности лечением по DTSQ пациентами группы ПИ + М + Э

В нашем исследовании наиболее выраженное отрицательное влияние СД 2 типа наблюдалось по таким доменам КЖ, как возможность выбирать что и когда есть и пить, беспокойство о будущем, зависимость от других лиц, что согласуется с выводами других исследователей [11, 17, 18]. По данным М.М. Collins и соавт., наличие СД 2 типа у пациентов моложе 65 лет оказывало выраженное отрицательное влияние на домен «беспокойство о будущем» [17]. Согласно результатам нашего исследования, в группе пациентов с СД 2 типа и МО моложе 65 лет помимо влияния заболевания на домен «беспокойство о будущем» наблюдалось достаточно выраженное влияние на домены «отпуск» и «досуг».

Среди пациентов с СД 2 типа и МО, получавших интенсифицированную инсулинотерапию, удовлетворенность проводимым лечением оставалась низкой (низкий средний суммарный балл по DTSQ), несмотря на применение аналогов инсулина про-

лонгированного и ультракороткого действия с более безопасным профилем действия. Полученные нами данные отличаются от результатов российского эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. В указанное исследование были включены пациенты со средним ИМТ 30,8 кг/м², только 8% имели МО. Все они получали различные варианты сахароснижающей терапии, 26% из них – интенсифицированную инсулинотерапию. В ходе исследования была продемонстрирована достаточно высокая степень удовлетворенности проводимым лечением. Так, средний суммарный балл по DTSQ составил 32,3 ± 6,4 (Me 32,0 [30,0; 36,0]) [19]. Однако в другом российском проспективном клиническом исследовании, проведенном в 2003 г., были получены результаты, аналогичные результатам нашего исследования. Удовлетворенность проводимым лечением среди пациентов с СД 2 типа была низкой. Средний суммарный балл по DTSQ составил 19,0 ± 9,2 (Me 19,0 [12,0; 26,0]) [20].



У пациентов с СД 2 типа и МО назначение базального или прандиального инсулина в сочетании с эмпаглифлозином и метформином способствует улучшению показателей качества жизни и повышению удовлетворенности лечением. Такая терапия характеризуется сопоставимой эффективностью, меньшим риском гипогликемий. Кроме того, она сопровождается снижением массы тела по сравнению с использованием базис-болюсного режима инсулинотерапии и режимом множественных прандиальных инъекций инсулина

Назначение более сложных схем сахароснижающей терапии чаще ассоциировано с более низкой удовлетворенностью проводимым лечением [2]. Так, наибольший балл по DTSQ через 24 недели лечения в нашем исследовании отмечен у пациентов, получавших одну инъекцию базального инсулина в сочетании с метформином и эмпаглифлозином, по сравнению с теми, кто получал более сложные варианты инсулинотерапии.

Согласно результатам, полученным в нашем исследовании, у пациентов с СД 2 типа и МО назначение базального или прандиального инсулина в комбинации с метформином и эмпаглифлозином через 24 недели терапии приводило к увеличению среднего суммарного балла по DTSQ, что свидетельствовало в пользу повышения удовлетворенности проводимым лечением. Наши результаты согласуются с данными зарубежных коллег об увеличении степени удовлетворенности проводимым лечением среди пациентов,

получавших одновременно инсулинотерапию и препараты из класса ингибиторов НГЛТ-2 [2, 21, 22]. Это обусловлено улучшением гликемического контроля, снижением суточных доз инсулина и массы тела.

В ходе нашей работы выявлена статистически значимая, но слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем HbA1c, глюкозы и средним суммарным баллом по DTSQ, что свидетельствует об увеличении удовлетворенности проводимым лечением при достижении индивидуальных показателей гликемического контроля. Однако в работах других авторов значимая корреляция между уровнем HbA1c и суммарным баллом по DTSQ у пациентов с СД 2 типа либо вообще не была выявлена, либо была незначительной [22–24]. Таким образом, улучшение гликемического контроля не всегда тождественно степени удовлетворенности пациентов проводимым лечением.

Заключение

У пациентов с СД 2 типа и МО назначение базального или прандиального инсулина в сочетании с эмпаглифлозином и метформином способствует улучшению показателей качества жизни и повышению удовлетворенности лечением. Такая терапия характеризуется сопоставимой эффективностью, меньшим риском гипогликемий. Кроме того, она сопровождается снижением массы тела по сравнению с использованием базис-болюсного режима инсулинотерапии и режимом множественных прандиальных инъекций инсулина. ❁

Конфликт интересов

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

Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels, 2019.
2. Saisho Y. Use of Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire in diabetes care: importance of patient-reported outcomes. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018; 15 (5): 947.
3. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359 (15): 1577–1589.
4. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2005; 353 (15): 2643–2653.
5. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000; 23 (Suppl. 2): B21–29.
6. Speight J., Reaney M.D., Barnard K.D. Not all roads lead to Rome – a review of quality of life measurement in adults with diabetes. *Diabet. Med*. 2009; 26 (4): 315–327.
7. Davies M., Speight J. Patient-reported outcomes in trials of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab*. 2012; 14 (10): 882–892.
8. Bradley C., Speight J. Patient perceptions of diabetes and diabetes therapy: assessing quality of life. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2002; 18 (Suppl. 3): S64–69.
9. Depablos-Velasco P., Salguero-Chaves E., Mata-Poyo J., et al. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: results in Spain of the PANORAMA study. *Endocrinol. Nutr*. 2014; 61 (1): 18–26.
10. Slagter S.N., van Vliet-Ostapchouk J.V., van Beek A.P., et al. Health-related quality of life in relation to obesity grade, type 2 diabetes, metabolic syndrome and inflammation. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0140599.
11. Uden A.L., Elofsson S., Andreasson A., et al. Gender differences in self-rated health, quality of life, quality of care, and metabolic control in patients with diabetes. *Gen. Med*. 2008; 5 (2): 162–180.



12. Pichon-Riviere A., Irazola V., Beratarrechea A., et al. Quality of life in type 2 diabetes mellitus patients requiring insulin treatment in Buenos Aires, Argentina: a cross-sectional study. *Int. J. Health Policy Manag.* 2015; 4 (7): 475–480.
13. Wang H.F., Yeh M.C. The quality of life of adults with type 2 diabetes in a hospital care clinic in Taiwan. *Qual. Life Res.* 2013; 22 (3): 577–584.
14. Hajos T.R., Pouwer F., de Grooth R., et al. The longitudinal association between glycaemic control and health-related quality of life following insulin therapy optimisation in type 2 diabetes patients. A prospective observational study in secondary care. *Qual. Life Res.* 2012; 21 (8): 1359–1365.
15. Kuznetsov L., Long G.H., Griffin S.J., Simmons R.K. Are changes in glycaemic control associated with diabetes-specific quality of life and health status in screen-detected type 2 diabetes patients? Four-year follow up of the ADDITION-Cambridge cohort. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015; 31 (1): 69–75.
16. De Grauw W.J., van de Lisdonk E.H., van Gerwen W.H., et al. Insulin therapy in poorly controlled type 2 diabetic patients: does it affect quality of life? *Br. J. Gen. Pract.* 2001; 51 (468): 527–532.
17. Collins M.M., O'Sullivan T., Harkins V., Perry I.J. Quality of life and quality of care in patients with diabetes experiencing different models of care. *Diabetes Care.* 2009; 32 (4): 603–605.
18. Wee H.L., Tan C.E., Goh S.Y., Li S.C. Usefulness of the Audit of Diabetes-Dependent Quality-of-Life (ADDQoL) questionnaire in patients with diabetes in a multi-ethnic Asian country. *Pharmacoeconomics.* 2006; 24 (7): 673–682.
19. Калашникова М.Ф., Бондарева И.Б., Лиходей Н.В., Сыч Ю.П. Анализ удовлетворенности лечением и приверженности терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Альманах клинической медицины. 2020; 48 (7): 476–486.
20. Старостина Е.Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации [диссертация]. М.: ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 2003.
21. Ishihara H., Yamaguchi S., Sugitani T., Kosakai Y. Open-label study to assess the efficacy of ipragliflozin for reducing insulin dose in patients with type 2 diabetes mellitus receiving insulin therapy. *Clin. Drug Investig.* 2019; 39 (12): 1213–1221.
22. Rodbard H.W., Peters A.L., Slee A., et al. The effect of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, on glycemic end points assessed by continuous glucose monitoring and patient-reported outcomes among people with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40 (2): 171–180.
23. Ishii H., Bradley C., Riazi A., et al. The Japanese version of the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ): translation and clinical evaluation. *J. Clin. Exp. Med.* 2000; 192 (7): 809–814.
24. Hartman I. Insulin analogs: Impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. *Clin. Med. Res.* 2008; 6 (2): 54–67.

A Study of the Quality of Life and Treatment Satisfaction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Morbid Obesity Receiving Different Insulin Therapy Regimens

E.S. Maloletkina, V.V. Fadeev, MD, PhD, Prof., O.Yu. Gurova, PhD, I.V. Glinkina, PhD, M.V. Amosova, PhD, Zh.Zh. Shyman, I.A. Khaykina

*N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
University Clinical Hospital No 2 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Ekaterina S. Maloletkina, MaloletkinaE@mail.ru

Evaluation of the effectiveness of treatment of type 2 diabetes is usually carried out on the basis of glycemic control data and the dynamics of macro- and microvascular complications of the disease. However, quality of life and treatment satisfaction are equally important to maintain compensation for chronic disease. Many studies have been published evaluating quality of life in patients with diabetes mellitus and morbid obesity after bariatric surgery. However, there are no prospective studies evaluating the impact of different insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus and morbid obesity on quality of life and treatment satisfaction. A 24-week prospective randomized clinical study included 140 patients with type 2 diabetes and morbid obesity. The first group received basal-bolus therapy with metformin. The second group used metformin and prandial insulin. The third group received sodium-dependent glucose cotransporters 2 (SGLT-2) inhibitor in combination with metformin and basal insulin. The fourth group used the inhibitor SGLT-2 in combination with metformin and prandial insulin. At baseline and after 24 weeks of the study, glycated hemoglobin, anthropometric parameters, frequency of hypoglycemia, satisfaction with DTSQ treatment and quality of life according to the ADDQoL-19 questionnaire were assessed.

In patients with type 2 diabetes and morbid obesity satisfaction with the treatment increased against the background of a decrease in daily insulin doses ($r = -0.3$, $p < 0.01$), body weight ($r = -0.4$, $p < 0.01$) and a decrease in the number of daily insulin injections ($r = -0.3$, $p < 0.01$). On the background of the combination SGLT-2 of with basal/prandial insulin and metformin, an increase in treatment satisfaction and quality of life was achieved.

Key words: type 2 diabetes mellitus, morbid obesity, insulin therapy, quality of life, treatment satisfaction



Расширяем горизонты: кардио- и ренопротективные эффекты эртуглифлозина – нового высокоселективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2

И.В. Мисникова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Инна Владимировна Мисникова, inna-misnikova@mail.ru

Для цитирования: Мисникова И.В. Расширяем горизонты: кардио- и ренопротективные эффекты эртуглифлозина – нового высокоселективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (2): 36–40.
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-2-36-40

Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая болезнь почек (ХБП) чаще встречаются у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и в большей степени ассоциированы с риском инвалидизации и смерти. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в ряде случаев возникает у пациентов с СД 2 типа вследствие диабетической кардиомиопатии и склонна к быстрому прогрессированию. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) открывают новые возможности в профилактике и лечении ХСН и ХБП у пациентов с СД 2 типа. Эртуглифлозин (Стиглатра) является новым высокоселективным ингибитором НГЛТ-2, который, так же как другие препараты этого класса (эмпаглифлозин, дапаглифлозин и канаглифлозин), уменьшает почечную реабсорбцию глюкозы и снижает уровень гликемии у пациентов с СД 2 типа. Эртуглифлозин быстро абсорбируется, биодоступность препарата после перорального применения составляет почти 100%. Проведенные исследования показывают, что эртуглифлозин более эффективен в отношении достижения гликемического контроля, чем некоторые другие виды терапии. Независимо от сахароснижающего действия эртуглифлозин продемонстрировал кардио- и ренопротективный эффекты в рандомизированном клиническом исследовании VERTIS CV. Активное применение эртуглифлозина у лиц с СД 2 типа может способствовать улучшению гликемического контроля, а также замедлению прогрессирования ХСН и ХБП.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, кардио- и ренопротекция, эртуглифлозин

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидизации и смерти пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, при этом в данной популяции они возникают на 15 лет раньше, чем в популяции без диабета [1, 2]. Уже в 50–55 лет у пациента с СД 2 типа могут развиваться хроническая сердечная недостаточность (ХСН) или инфаркт миокарда, которые появились бы гораздо позже, в 65–70 лет, или вообще не возникли бы, если бы пациент не болел СД 2 типа. Сердечно-сосудистые заболевания не только повышают риск смерти в ближайшее десятилетие, но и существенно ограничива-

ют социальную активность пациентов с СД 2 типа, а также ухудшают качество их жизни. Согласно эпидемиологическим данным, ССЗ встречаются практически у 30% больных СД 2 типа [3]. СД 2 типа крайне редко протекает без коморбидной патологии и осложнений. Как показало исследование по распространенности сердечно-сосудистых, почечных и метаболических заболеваний и их комбинаций среди более чем 530 тыс. пациентов с СД в США, только у 6% был СД, не отягощенный другой патологией, у 51% имели место три и более кардиальных, почечных или метаболических нарушения. Наиболее распро-



страненными коморбидными заболеваниями были артериальная гипертензия (83%), гиперлипидемия (81%), ишемическая болезнь сердца (32%) и хроническая болезнь почек (ХБП) (20%) [4].

При СД 2 типа отмечается гендерность в предрасположенности к развитию ССЗ и смерти от них. Установлено, что среди больных СД 2 типа риск возникновения и смерти от ССЗ выше у женщин, однако в целом в популяции более высокие риски, связанные с ССЗ, имеют мужчины [5]. Поэтому активная профилактика ССЗ должна проводиться у всех больных СД 2 типа.

Среди ССЗ особое место занимает ХСН, которая является заключительным этапом сердечно-сосудистого континуума и характеризуется значительным увеличением риска смерти. СД 2 типа относится к основным факторам риска развития ХСН, данный риск увеличивается в два – четыре раза у лиц среднего и пожилого возраста [6].

У пациента с СД 2 типа ХСН может возникнуть в отсутствие других кардиологических факторов риска, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и пороки сердечных клапанов. Известно, что СД 2 типа вызывает метаболические, структурные и функциональные изменения, проявляющиеся фиброзом миокарда, дисфункциональным ремоделированием сердца и связанной с ним диастолической дисфункцией, позже систолической дисфункцией и в конечном итоге клинической сердечной недостаточностью. Факторами риска развития и прогрессирования этих процессов выступают инсулинорезистентность и хроническая гипергликемия (рис. 1) [7].

Гипергликемия увеличивает накопление конечных продуктов гликирования и вызывает структурные изменения миокарда за счет усиления неферментативного гликирования, окисления липидов и белков, продукции миокардиального коллагена и фибронектина, а также за счет образования поперечных связей и фиброза. При СД нарушаются процессы транспорта и аккумуляции цитозольного Ca^{2+} , которые регулируют клеточный метаболизм, сокращение мышц и передачу клеточных сигналов. Это увеличивает продолжи-

тельность потенциала действия и время диастолической релаксации и, возможно, играет ключевую роль в развитии диастолической дисфункции миокарда [8]. Активация и экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкины 6 и 8, хемотаксический белок моноцитов 1, молекулы адгезии, способствуют развитию окислительного стресса, ремоделированию и фиброзу сердца, а также диастолической дисфункции. Повышенная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при гипергликемии и инсулинорезистентности также играет важную роль в патогенезе диабетической кардиомиопатии и сердечной недостаточности. Особенно noteworthy то, что ранние субклинические изменения миокарда, такие как фиброз и повышенная жесткость левого желудочка, могут возникать независимо от длительности СД и качества гликемического контроля и прогрессировать до клинических стадий ХСН.

Распространенность ХСН среди пациентов с СД 2 типа варьируется от 19 до 26%. В федеральном регистре СД зарегистрировано 2,4% пациентов с ХСН [9], однако реальная распространенность патологии в данной популяции может быть значительно выше.

Риск развития ХСН возрастает уже на стадии предиабета [10], что свидетельствует в пользу активной профилактики ХСН с момента установления диагноза СД 2 типа.

Очень важным является отслеживание состояния пациента в динамике, составление прогноза и своевременная коррекция проводимой терапии, направленной на снижение риска развития и прогрессирования ХСН. Госпитализация вследствие ХСН является маркером сокращения продолжительности жизни. Значительную часть госпитализированных по поводу ХСН составляют пациенты с СД 2 типа. По сравнению с лицами без СД у них отмечают более высокие кумулятивные показатели госпитальной и годовой смертности, а также повторной госпитализации по поводу ХСН в течение года, даже с поправкой на множественные клинические факторы риска [11].

Многие пациенты с СД 2 типа не знают о наличии у себя ХСН, особенно это касается ранних стадий заболевания



Рис. 1. Механизм развития сердечной недостаточности при сахарном диабете



с сохранной фракцией выброса. Комплексное обследование позволяет не только оценить функцию сердца, но и выявить изменение его структуры. К неинвазивным методам диагностики ХСН относятся эхокардиография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Повышенные уровни предсердного натрийуретического пептида, мозгового натрийуретического пептида и О-связанного N-ацетилглюкозамина также могут служить маркерами диабетической кардиомиопатии и сердечной недостаточности.

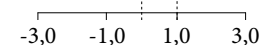
Хроническая болезнь почек значительно ухудшает прогноз в отношении развития и прогрессирования ХСН, а также в 10–20 раз повышает риск сердечно-сосудистой смерти [12]. Пациенты с СД 2 типа находятся в зоне риска развития и быстрого прогрессирования ХБП. Таким образом, необходимы скоординированные действия по снижению риска ХБП и ХСН у данных больных. Новые возможности в профилактике и лечении ХСН и ХБП у пациентов с СД 2 типа открылись с появлением еще одного класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2). В ряде крупных мультицентровых рандомизированных исследований продемонстрированы кардио- и ренопротективные свойства препаратов данного класса [13–15]. Сахароснижающие препараты данной группы способны замедлять снижение фильтрационной функции почек, уменьшать альбуминурию, тормозить прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии и тем самым отсрочить начало заместительной почечной терапии. Ингибиторы НГЛТ-2 уменьшают реабсорбцию глюкозы, гипергликемию, реабсорбцию натрия и несколько увеличивают диурез. Экспрессия НГЛТ-2 значительно повышена у пациентов с СД, что коррелирует с гиперфльтрацией клубочков, повышенной реабсорбцией глюкозы и натрия. В результате блокады НГЛТ-2 повышается концентрация натрия в первичной моче, как следствие, увеличивается доставка натрия в область *macula densa* в дистальном канальце и активность аденозинтрифосфат-зависимого сигнального пути. Это приводит к сужению приносящей артериолы почечного клубочка [16]. В итоге в почечном клубочке снижаются внутриклубочковое давление и гиперфльтрация. Таким образом ингибиторы НГЛТ-2 воздействуют на патогенетическое звено диабетической нефропатии.

Терапия ингибиторами НГЛТ-2 уменьшает пред- и постнагрузку на миокард вследствие осмотического диуреза, снижения артериального давления (АД) и жесткости сосудистой стенки [17].

Ингибиторы НГЛТ-2 несколько повышают уровень кетонов, обеспечивая более эффективный источник энергии в поврежденном миокарде больных СД 2 типа с сердечной недостаточностью. Кетоны, в частности β-гидроксибутират, могут играть ключевую роль в поддержании биоэнергетического гомеостаза кардиомиоцитов в ситуации сниженной утилизации глюкозы [18]. СД 2 типа ассоциирован со снижением кетогенеза из-за системной резистентности к инсулину и гиперинсулинемии [19]. Возможно, терапия ингибиторами НГЛТ-2 компенсирует нарушение митохондриальной передачи энергии, связанное со снижением использования глюкозы миокардом.

Эртуглифлозин (Стиглатра) является новым высокоселективным ингибитором НГЛТ-2, который, так же как другие препараты этого класса (эмпаглифлозин, дапаглифлозин и канаглифлозин), уменьшает почечную реабсорбцию глюкозы и снижает уровень гликемии у пациентов с СД 2 типа. Эртуглифлозин быстро абсорбируется. Так, его пиковая концентрация в плазме крови достигается через один-два часа после приема. Биодоступность препарата после перорального применения составляет почти 100%, что выше, чем у дапаглифлозина (78%) и канаглифлозина (65%). Период полувыведения эртуглифлозина составляет 17 часов, что делает возможным его прием один раз в день [20]. Сахароснижающий эффект у эртуглифлозина более выражен, чем у дапаглифлозина и эмпаглифлозина, при сопоставимой переносимости [21]. Эртуглифлозин более эффективен в отношении достижения гликемического контроля, чем некоторые другие виды терапии (рис. 2). Этот факт подтвержден результатами метаанализа, опубликованного в 2022 г. Были проанализированы данные более чем 5600 пациентов с СД 2 типа из девяти рандомизированных клинических исследований. Эртуглифлозин снижал уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) на 0,45% больше и доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c < 7%, была на 15% выше, чем на препаратах сравнения (плацебо, метформин, глимепирид, ситаглиптин). Установлено также, что эртуглифлозин в большей степени способствовал снижению АД и массы тела.

Показатели	Количество исследований	Средневзвешенная разница	95%-ный доверительный интервал	Неоднородность	p
HbA1c, %	9	-0,452	-0,774– -0,129	96,2	0,006
Гликемия натощак, ммоль/л	9	-0,870	-1,418– -0,322	96,6	0,002
Масса тела, кг	8	-1,774	-2,601– -0,946	97,6	< 0,001
САД, мм рт. ст.	9	-2,572	-3,573– -1,571	93,8	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	7	-1,152	-2,002– -0,303	85,5	0,008
Количество пациентов, достигших HbA1c < 7%	8	1,512	1,073–1,951	80,7	< 0,001



Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Рис. 2. Влияние эртуглифлозина на снижение уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак, массы тела и артериального давления



Эртуглифлозин помимо сахароснижающего обладает целым спектром плейотропных эффектов, связанных с кардио- и ренопротекцией.

Для всестороннего анализа эффектов эртуглифлозина в виде моно- и комбинированной терапии с другими пероральными сахароснижающими препаратами был проведен ряд исследований фазы III VERTIS с участием более 13 тыс. пациентов с СД 2 типа.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании VERTIS CV оценивалось влияние эртуглифлозина на развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическим ССЗ [22]. Сравнение проводилось между эртуглифлозином в дозе 5 мг/сут, эртуглифлозином в дозе 15 мг/сут и плацебо. В общей сложности были рандомизированы 8246 пациентов. Период наблюдения за ними в среднем составил 3,5 года.

Большая часть участников исследования имели в анамнезе ХСН (23,7%) и известную до начала исследования фракцию выброса (60,7%). Эртуглифлозин на 30% снижал риск госпитализаций по поводу ХСН и на 17% – риск госпитализаций по поводу ХСН и сердечно-сосудистой смерти. Терапия эртуглифлозином приводила к достоверному снижению риска первой госпитализации по поводу ХСН независимо от ее наличия или отсутствия в анамнезе. При этом риск первой госпитализации по поводу ХСН уменьшался на эртуглифлозине у пациентов с ХСН как со сниженной, так и с сохранной фракцией выброса. У лиц с фракцией выброса 45% и менее на фоне терапии эртуглифлозином риск первой госпитализации сокращался на 52%. Кроме того, преимущество эртуглифлозина по рассматриваемому показателю наблюдалось при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², альбуминурии, использовании диуретиков. Следует отметить, что это наиболее уязвимая группа пациентов с точки зрения быстрого прогрессирования ХСН, маркером которого является госпитализация по поводу ХСН. Терапия эртуглифлозином дает шанс замедлить развитие ХСН.

На фоне применения эртуглифлозина у пациентов с установленным ССЗ атеросклеротического генеза риск прогрессирования нарушения функции почек (снижение расчетной скорости клубочковой фильтра-

ции, гемодиализ/трансплантация или смерть) снизился на 34% [22], что свидетельствовало о ренопротективном эффекте лечения.

Следует также отметить хорошую переносимость препарата. Согласно результатам программы клинических исследований VERTIS, эртуглифлозин обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости. Он не повышал риск развития инсульта, гангрены Фурнье, ампутации нижних конечностей и частоту переломов.

Доказательство кардио- и ренопротекции способствовало смене парадигмы в назначении сахароснижающей терапии пациентам с СД 2 типа. Согласно современным алгоритмам лечения, выбор в пользу того или иного сахароснижающего препарата должен делаться на основании клинической ситуации. Если у пациента с СД 2 типа имеет место ХСН или ХБП, препаратами выбора становятся ингибиторы НГЛТ-2 с доказанными кардио- и ренопротективными свойствами.

В Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2021 г. эртуглифлозин указан в качестве приоритетного у пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическими ССЗ наряду с другими ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами. Кроме того, эртуглифлозин рекомендован лицам с СД 2 типа и ХБП С1–3а наряду с другими ингибиторами НГЛТ-2 с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами, при выраженной альбуминурии ему следует отдавать предпочтение наряду с эмпаглифлозином в качестве препарата второй линии [23].

Таким образом, эртуглифлозин – новый препарат из группы ингибиторов НГЛТ-2, доказавший кардио- и ренопротективный эффекты в рандомизированном клиническом исследовании VERTIS CV и обладающий рядом преимуществ перед другими сахароснижающими препаратами, должен занять достойное место в структуре сахароснижающей терапии пациентов с СД 2 типа. Его применение способно улучшить гликемический контроль, а также замедлить прогрессирование ХСН и ХБП, что несомненно отразится на качестве оказания диабетологической помощи пациентам. 🌐

Литература

1. Booth G.L., Kapral M.K., Fung K., Tu J.V. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006; 368 (9529): 29–36.
2. Viigimaa M., Sachinidis A., Toumpourleka M., et al. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2020; 18 (2): 110–116.
3. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018; 17 (1): 83.
4. Arnold S.V., Kosiborod M., Wang J., et al. Burden of cardio-renal-metabolic conditions in adults with type 2 diabetes within the Diabetes Collaborative Registry. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (8): 2000–2003.
5. Ballotari P., Ranieri S.C., Luberto F., et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: a population-based study (Italy). *Int. J. Endocrinol.* 2015; 2015: 914057.
6. Ahmad F.S., Ning H., Rich J.D., et al. Hypertension, obesity, diabetes, and heart failure-free survival: the cardiovascular disease Lifetime Risk Pooling Project. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (12): 911–919.



- Jia G., Hill M.A., Sowers J.R., et al. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ. Res.* 2018; 122 (4): 624–638.
- Jia G., DeMarco V.G., Sowers J.R., et al. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016; 12 (3): 144–153.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (3): 204–221.
- Sinha A., Ning H., Ahmad F.S., et al. Association of fasting glucose with lifetime risk of incident heart failure: the Lifetime Risk Pooling Project. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021; 20 (1): 66.
- Targher G., Dauriz M., Laroche C., et al. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 (1): 54–65.
- Middleton R.J., Foley R.N., Hegarty J., et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (1): 88–92.
- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (22): 2117–2128.
- Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (7): 644–657.
- Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2018; 380 (4): 347–357.
- Мартынов С.А., Шамхалова М.Ш. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотерапия.* 2021; 17 (5): 16–23.
- Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (3): 291–299.
- Pawlak M., Baugé E., Lalloyer F., et al. Ketone body therapy protects from lipotoxicity and acute liver failure upon ppara deficiency. *Mol. Endocrinol.* 2015; 29 (8): 1134–1143.
- Kruljac I., Čačić M., Čačić P., et al. Diabetic ketosis during hyperglycemic crisis is associated with decreased all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2017; 55 (1): 139–143.
- Fediuk D.J., Nucci G., Dawra V.K., et al. Overview of the clinical pharmacology of ertugliflozin, a novel sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor. *Clin. Pharmacokinet.* 2020; 59 (8): 949–965.
- McNeill A.M., Davies G., Kruger E., et al. Ertugliflozin compared to other anti-hyperglycemic agents as monotherapy and add-on therapy in type 2 diabetes: a systematic literature review and network meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2019; 10 (2): 473–491.
- Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S., et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (15): 1425–1435.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М., 2021.

Expanding Horizons: Cardio- and Renoprotective Effects of Ertugliflozin, a New Highly Selective Inhibitor of Sodium-Glucose Cotransporter 2

I.V. Misnikova, MD, PhD, Prof.

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Inna V. Misnikova, inna-misnikova@mail.ru

Cardiovascular diseases and chronic kidney disease (CKD) are more common in patients with type 2 diabetes mellitus and are more associated with the risk of disability and death. Chronic heart failure (CHF) in some cases occurs in patients with type 2 diabetes due to diabetic cardiomyopathy and is prone to rapid progression. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2) open up new opportunities in the prevention and treatment of CHF and CKD in patients with type 2 diabetes.

Ertugliflozin (Stiglatra) is a new highly selective inhibitor of SGLT-2, which, like other drugs of this class (empagliflozin, dapagliflozin and canagliflozin), reduces renal glucose reabsorption and reduces the level of glycemia in patients with type 2 diabetes. Ertugliflozin is rapidly absorbed, the bioavailability of the drug after oral administration is almost 100%. Studies have shown that ertugliflozin is more effective in achieving glycemic control than some other types of therapy. Regardless of the hypoglycemic effect, ertugliflozin demonstrated cardio- and renoprotective effects in a randomized clinical trial of VERTIS CV.

The active use of ertugliflozin in people with type 2 diabetes will contribute to improving glycemic control, as well as slowing the progression of CHF and CKD.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardio- and renoprotection, ertugliflozin



Российское научное
медицинское общество
терапевтов (РНМОТ)



Международное
общество внутренней
медицины (ISIM)

ВПЕРВЫЕ В РОССИИ

W	C	I	M
2	0	2	2

36-Й ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ

12-14.10.2022

Москва, Крокус Экспо

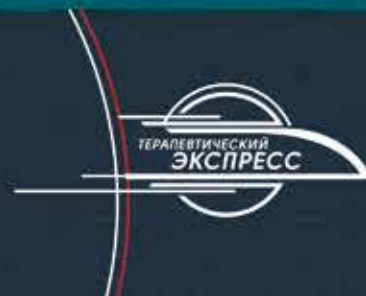
Реклама

Подробная информация на сайте wcim22.com

Конгресс-оператор:



000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru



Натрий-глюкозный котранспортер 1: роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и других заболеваний и потенциальная мишень для терапевтического воздействия

В.М. Плахотняя¹, Е.Ю. Мартынова², Ю.Е. Потешкин, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Виктория Михайловна Плахотняя, vplahotnyaya@gmail.com

Для цитирования: Плахотняя В.М., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е. Натрий-глюкозный котранспортер 1: роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и других заболеваний и потенциальная мишень для терапевтического воздействия. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (2): 42–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-2-42-54

В метаболизме глюкозы важную роль играют белки-переносчики, обеспечивающие ее трансмембранное перемещение. Транспортёры глюкозы семейства ГЛЮТ отвечают за ее облегченную диффузию, а натрий-глюкозные котранспортеры (НГЛТ) – за активное перемещение против градиента концентрации. На сегодняшний день наиболее изученными белками-переносчиками из семейства НГЛТ являются котранспортеры 1 и 2 (НГЛТ-1 и НГЛТ-2). НГЛТ-2 экспрессируются преимущественно в почках и обеспечивают реабсорбцию глюкозы из мочи. Данные белки являются мишенью современных сахароснижающих препаратов – ингибиторов НГЛТ-2. НГЛТ-1 в отличие от котранспортеров 2 экспрессируются во многих тканях. Они могут быть представлены и внутри клеток, и на мембранах клеток почек, тонкой кишки и миокарда. Функциональные особенности и роль НГЛТ-1 в этих органах уже хорошо изучены, в том числе у лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Показано, что с повышенной активностью НГЛТ-1 у пациентов с СД 2 типа может быть связано не только недостижение оптимального гликемического контроля, но и повреждение почек и миокарда. Именно поэтому способность препарата ингибировать НГЛТ-1 наряду с ингибированием НГЛТ-2 может иметь важное значение при выборе сахароснижающей терапии. Данный обзор посвящен описанию локализации, функции белков-переносчиков НГЛТ-1 в разных органах и тканях, их роли в норме и при СД 2 типа, а также рассмотрению их в качестве потенциальной мишени для фармакологического вмешательства при СД 2 типа.

Ключевые слова: переносчики глюкозы, натрий-глюкозный котранспортер 1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, сахарный диабет 2 типа, канаглифлозин

Введение

Гомеостаз глюкозы имеет важнейшее значение для здоровья человека, так как глюкоза является основным источником энергии для всех органов и тканей, особенно для головного мозга. В физиологических условиях глюкоза выполняет функцию облигатного энергетического субстрата для головного мозга, который практически не может использовать альтернативные виды «топлива». Нервные клетки не способны синтезировать глюкозу или хранить ее значительное количество в виде гликогена, поэтому для нормально функционирования головного мозга требуется не-

прерывное поступление глюкозы из кровотока [1, 2]. В норме в течение дня наблюдаются небольшие колебания уровня глюкозы, которые отражают физиологическую реакцию организма в ответ, например, на прием углеводов с пищей, физическую активность или эмоциональный стресс. Слишком низкие и, наоборот, высокие ее уровни оказывают неблагоприятное влияние на организм. Гипогликемия в первую очередь вызывает дефицит энергии в головном мозге, что приводит к развитию его функциональной недостаточности [2]. Гипергликемия является основным признаком сахарного диабета (СД) и важнейшим



фактором развития его осложнений. Таким образом, важно поддерживать уровень глюкозы в пределах нормальных значений [1].

В гомеостазе глюкозы участвуют не только инсулин и глюкагон, но и другие гормоны, а также адипокины [3]. Важную роль в метаболизме глюкозы играют и белки-переносчики, которые обеспечивают ее трансмембранное перемещение. Белками-переносчиками в клетках млекопитающих являются глюкозные транспортеры (ГЛЮТ) и натрий-глюкозные котранспортеры нескольких типов. Белки семейства ГЛЮТ облегчают диффузию глюкозы, в то время как белки семейства НГЛТ осуществляют активный транспорт D-глюкозы/галактозы и ионов натрия [1, 4, 5]. Движущей силой для активного транспорта глюкозы через белки-переносчики НГЛТ становится концентрационный градиент натрия.

Гипотезу о натрий-глюкозном котранспорте впервые выдвинул Боб Крейн на симпозиуме по мембранному транспорту и метаболизму, состоявшемся в Праге в 1960 г. Ученый описал схему совместного переноса глюкозы и ионов натрия через мембрану щеточной каемки тонкой кишки. Позднее эта гипотеза была подтверждена и расширена в контексте трансэпителиального транспорта не только в кишечнике, но и в других органах и тканях.

С момента клонирования натрий-глюкозного котранспортера 1 (НГЛТ-1) в 1987 г. началось активное изучение строения и функции белков-переносчиков семейства НГЛТ и их роли в поддержании состояния здоровья и развитии различных заболеваний.

На сегодняшний день достигнуты впечатляющие успехи в исследовании генетики, молекулярной биологии, биохимии, биофизики и структуры белков НГЛТ [5]. Наиболее изученными среди них являются НГЛТ-1 и НГЛТ-2. Согласно опубликованным данным, НГЛТ-2 экспрессированы преимущественно в почках, в то время как тканевая экспрессия НГЛТ-1 практически повсеместна [4, 5]. Роль НГЛТ-2 в норме и при патологии (например, при сахарном диабете или семейной почечной глюкозурии) хорошо изучена, однако о роли НГЛТ-1 знают гораздо меньше.

В данной статье подробно рассматривается функция белков-переносчиков НГЛТ-1 в различных органах и тканях, а также их роль в качестве потенциальной мишени для фармакологического вмешательства при СД 2 типа и других заболеваниях.

Представленность натрий-глюкозного котранспортера 1 в разных органах и тканях и эффекты его ингибирования

Кишечник

НГЛТ-1 является основным кишечным транспортером глюкозы [4, 6]. Большую часть глюкозы организм получает с углеводами пищи. Поступившие в желудочно-кишечный тракт углеводы расщепляются с помощью кишечных ферментов до моносахаридов, которые затем поглощаются ворсинками тонкой кишки. В тонкой кишке НГЛТ-1 локализованы на щеточной каемке энтероцитов и принимают участие в абсорб-

ции глюкозы/галактозы в кровотоки [6, 7]. После того как натрий и глюкоза через НГЛТ-1 поступают внутрь энтероцита, они транспортируются к базальной мембране клетки и поступают в кровоток через локализованные на ней каналы – K^+/Na^+ -аденозинтрифосфатазу (АТФаза) и ГЛЮТ-2 соответственно [6]. Важно отметить, что в кишечнике НГЛТ-1 локализованы не только на апикальной мембране энтероцитов, но и внутри клетки, в субапикальных отделах клетки. Полагают, что расположение НГЛТ-1 во внутриклеточных пузырьках обеспечивает быстрое увеличение количества белков-переносчиков при поступлении в просвет тонкой кишки глюкозы. Повышение количества НГЛТ-1 является физиологической реакцией на увеличение концентрации глюкозы в кишечнике для обеспечения ее эффективного всасывания [6]. У пациентов с СД 2 типа экспрессия НГЛТ-1 на щеточной каемке энтероцитов повышена в 4,3 раза по сравнению со здоровыми лицами, в связи с чем поглощение энтероцитами глюкозы происходит в 3,3 раза быстрее, что обуславливает выраженные постпрандиальные пики гликемии [8]. Блокада НГЛТ-1 поможет смягчить постпрандиальные подъемы уровня глюкозы, уменьшить вариабельность гликемии и улучшить гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа, что и было показано в исследованиях с использованием препарата канаглифлозин [9, 10].

Канаглифлозин имеет сродство не только с НГЛТ-2, но и с НГЛТ-1. Соотношение констант ингибирования НГЛТ-2/НГЛТ-1 приблизительно равно 1:200. Это означает, что для ингибирования НГЛТ-2 нужна меньшая концентрация канаглифлозина, чем для ингибирования НГЛТ-1. При приеме канаглифлозина в терапевтической дозе создается достаточная концентрация для одновременной блокады НГЛТ-2 и НГЛТ-1. Соотношение констант ингибирования НГЛТ-2/НГЛТ-1 у селективных ингибиторов НГЛТ-2 на порядок выше, например у эмпаглифлозина 1:2500. Как следствие, в терапевтических дозах эти препараты не ингибируют НГЛТ-1 в той же степени, что и канаглифлозин [11]. В рамках клинических исследований было доказано, что транзитное ингибирование НГЛТ-1 при приеме канаглифлозина, особенно в дозе 300 мг, значительно снижало пики постпрандиальной гликемии за счет задержки абсорбции глюкозы в кишечнике в первые два часа после приема пищи как у здоровых лиц [9], так и у пациентов с СД 2 типа [10]. Через два – четыре часа после еды отмечалось постепенное увеличение всасывания глюкозы, в результате чего не происходило ее мальабсорбции [9]. Этот эффект не наблюдался при приеме других препаратов из класса ингибиторов НГЛТ-2. Согласно результатам рандомизированного двойного слепого перекрестного исследования с участием 54 здоровых лиц, проведенного S. Sha и соавт., значимое снижение вариабельности уровня глюкозы в плазме крови после еды относительно исходных показателей наблюдалось при приеме 300 мг канаглифлозина, такого эффекта не отмечалось при при-

менении дапаглифлозина в дозе 10 мг [12]. Данное исследование продемонстрировало важную роль НГЛТ-1 в регуляции постпрандиальной гликемии и позволило рассматривать его в качестве новой мишени для фармакологического воздействия при комплексном лечении СД 2 типа.

Обнаружение НГЛТ-1 в К- и L-клетках тонкой кишки, секретирующих глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), также имело важное биомедицинское значение. Фармакологическая блокада НГЛТ-1 потенциально может влиять на глюкозозависимую секрецию этих энтерогормонов. Необходимо отметить, что I. Vrhovac и соавт. выявили экспрессию белков НГЛТ-1 во внутриклеточных везикулах только в части К- и L-клеток. Эта гетерогенность может указывать на наличие нескольких субпопуляций или разные функциональные состояния К- и L-клеток [6, 7]. Клиническое значение неоднородности клеточных популяций только предстоит выяснить. Однако уже сегодня есть представление об эффектах временной блокады НГЛТ-1 на глюкозозависимую секрецию ГИП и ГПП-1. Так, T. Nira и соавт. в ходе изучения влияния канаглифлозина на продукцию инкретинов у крыс с ожирением установили, что пероральное введение канаглифлозина одновременно с нагрузкой глюкозой увеличивало уровень общего и активного ГПП-1 и снижало уровень общего и активного ГИП в поральной системе уже через 15 минут. При этом в исследованиях *in vitro* канаглифлозин напрямую не влиял на высвобождение ГПП-1. Полученные результаты позволили предположить, что пероральное введение канаглифлозина подавляет секрецию ГИП за счет ингибирования

НГЛТ-1 в верхних отделах кишечника. В свою очередь ингибирование абсорбции глюкозы в проксимальных отделах тонкой кишки увеличивало концентрацию глюкозы в дистальном отделе тонкой кишки, где локализуются L-клетки, секретирующие ГПП-1. Был сделан вывод, что повышение секреции ГПП-1 при приеме канаглифлозина может быть обусловлено увеличением доставки глюкозы в нижний отдел тонкой кишки [13].

Установлено также, что бактерии, населяющие дистальный отдел тонкой кишки, метаболизируют глюкозу до короткоцепочечных жирных кислот, которые являются сильными стимуляторами секреции L-клетками ГПП-1 [6, 7].

Кишечные эффекты блокады НГЛТ-1 на метаболический контроль у пациентов с СД 2 типа представлены на рис. 1.

Описанное выше дифференцированное влияние канаглифлозина на уровень инкретинов может обеспечивать дополнительное преимущество при лечении пациентов с СД 2 типа и сопутствующим ожирением [13]. Известно, что снижение инкретинового эффекта, в основном за счет сокращения выработки ГПП-1 при неизменной секреции ГИП, у пациентов с ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе и СД 2 типа является одним из механизмов нарушения секреции инсулина. Поэтому у больных СД 2 типа препараты, оказывающие влияние на синтез инкретинов, имеют потенциальное преимущество перед препаратами без указанного эффекта. Особенно это касается ГПП-1, который помимо прямого глюкозозависимого эффекта на секрецию инсулина обладает множественными положительными эффектами в отношении различных органов



Рис. 1. Схема кишечных эффектов блокады НГЛТ-1



и тканей [14]. В частности, ГПП-1 ингибирует секрецию глюкагона как непосредственно за счет прямого воздействия на α -клетки поджелудочной железы, так и опосредованно за счет увеличения синтеза инсулина и соматостатина. Это свойство ГПП-1 имеет крайне важное значение для пациентов с СД 2 типа, у которых часто наблюдаются гиперглюкагонемия и ослабление супрессивного влияния гипергликемии на синтез и секрецию данного гормона. Кроме того, ГПП-1 способен оказывать положительное центральное воздействие. Он стимулирует центры, регулирующие аппетит и энергозатраты, что способствует снижению аппетита и более быстрому наступлению чувства насыщения, а значит, снижению массы тела [15].

Важно отметить, что у пациентов с СД 2 типа отмечается уменьшение секреции ГПП-1, при этом его инсулиноподобный эффект остается неизменным.

В отношении ГИП на сегодняшний день получены противоречивые данные. Большинство авторов указывают на уменьшение инсулиноподобного действия ГИП вне зависимости от его уровня в плазме крови у пациентов с СД 2 типа [14]. ГИП оказывает противоположное ГПП-1 влияние на центры голода и насыщения в головном мозге – повышает аппетит и замедляет наступление чувства насыщения. Неоднозначные данные получены и о влиянии ГИП на секрецию глюкагона. В частности, одни исследователи сообщают о том, что ГИП стимулирует секрецию глюкагона, другие – об отсутствии такого эффекта [15].

Снижение продукции ГИП при ингибировании кишечных НГЛТ-1 не сопровождается существенным негативным влиянием на метаболический контроль у пациентов с СД 2 типа, особенно при сохранении и даже повышении секреции ГПП-1.

Таким образом, эффекты канаглифлозина на секрецию ГИП и ГПП-1 в целом можно считать положительными и имеющими важное клиническое значение. Однако для подтверждения результатов, полученных в экспериментах на животных, необходимо проведение клинических исследований.

Почки

Глюкоза, находящаяся в плазме крови, свободно проходит через клубочковый фильтр в пространство Боумена – Шумлянского вместе с водой, электролитами, мочевиной и другими низкомолекулярными веществами [16, 17]. Так, в первичную мочу за сутки поступает около 180–200 г отфильтрованной глюкозы [16, 17]. Для предотвращения потери такого количества важного энергетического субстрата в проксимальном отделе почечных канальцев предусмотрен механизм реабсорбции глюкозы [7, 16–18]. Реабсорбция глюкозы осуществляется с помощью активного котранспорта глюкозы и натрия через белки-переносчики семейства НГЛТ, расположенные на апикальной мембране эпителиоцитов почечных канальцев. В сегментах S1 и S2 локализованы НГЛТ-2 – основные транспортеры глюкозы в почках, отвечающие за

реабсорбцию 90% отфильтрованной глюкозы. После поступления внутрь клеток почечного эпителия глюкоза с помощью НГЛТ-2 по механизму облегченной диффузии проходит через белки-транспортеры ГЛЮТ-2 базолатеральной мембраны в плазму крови. Аналогичным образом происходит трансмембранный перенос глюкозы в сегменте S3 проксимального почечного канальца. В данном случае за транспорт глюкозы через апикальную мембрану отвечают НГЛТ-1. В норме в этом отделе почечных канальцев происходит реабсорбция оставшихся 10% глюкозы. Такой двухэтапный процесс реабсорбции обеспечивает полное всасывание глюкозы (при гликемии < 10 ммоль/л) к тому моменту, когда фильтрат достигает конца проксимального канальца [8, 16–18]. В норме этот механизм предотвращает потерю глюкозы, жизненно необходимой для работы всех систем организма, в первую очередь головного мозга [1].

У пациентов с СД 2 типа количество НГЛТ-2 и ГЛЮТ-2 в почках увеличивается многократно, и белки-переносчики начинают захватывать больше глюкозы, что способствует развитию гипергликемии [19]. Признаком увеличения количества транспортеров глюкозы в почках является повышение почечного порога гликемии, который у пациентов с СД 2 типа в среднем может достигать 13,8 ммоль/л [20]. Так физиологический процесс реабсорбции глюкозы у больных СД 2 типа становится патологическим. Патологическая реабсорбция является одним из звеньев поддержания высокого уровня глюкозы в крови. На это звено направлено действие ингибиторов НГЛТ-2, которые блокируют белки-транспортеры НГЛТ-2 и обеспечивают инсулиннезависимое сахароснижающее действие, а также способствуют некоторому снижению массы тела за счет выведения глюкозы с мочой [21]. Однако при блокировании НГЛТ-2 проксимального извитого канальца их функцию реабсорбции глюкозы берут на себя белки-переносчики НГЛТ-1, которые в данном случае могут захватывать до 30–45% глюкозы из первичной мочи. Это объясняет парадоксально низкий эффект (уменьшение реабсорбции глюкозы на 30–50% при ожидаемых > 80%) селективных ингибиторов НГЛТ-2 [22, 23].

В связи со сказанным ранее при лечении пациентов с СД 2 типа одновременная блокада НГЛТ-2 и НГЛТ-1 может иметь потенциальное преимущество перед селективным ингибированием только НГЛТ-2. Данную гипотезу подтверждают результаты экспериментальных и клинических исследований. Например, в работе V. Sokolov и соавт. ингибирование НГЛТ-1 почечных канальцев канаглифлозином способствовало дополнительной экскреции глюкозы с мочой (порядка 10% от суточной), чего не наблюдалось на фоне применения дапаглифлозина или эмпаглифлозина. Это различие было обусловлено способностью препаратов блокировать НГЛТ-1 (наибольшая у канаглифлозина). Исследование было выполнено на модели количественной системной фармакологии почечной фильтрации глюкозы, НГЛТ-опосредованной реабсорбции и экскреции глюкозы с мочой [24].

Способность канаглифлозина более эффективно увеличивать экскрецию глюкозы с мочой также была продемонстрирована в исследовании S. Sha и соавт. [12]. Уровень суточной экскреции глюкозы с мочой при применении 300 мг канаглифлозина был на 26% выше, чем при приеме 10 мг дапаглифлозина [12].

На настоящий момент времени прямого сравнения эффектов разных ингибиторов НГЛТ-2 на экскрецию глюкозы с мочой у пациентов с СД 2 типа не проводилось, однако можно предположить, что дополнительное ингибирование НГЛТ-1 может обеспечивать некоторое преимущество в достижении лучшего метаболического контроля, в том числе за счет влияния на почки.

В ходе исследований на животных моделях была открыта экспрессия НГЛТ-1 в области macula densa (MD) и их роль в прогрессировании гиперфильтрации [25], которая является важнейшим фактором прогрессирования диабетической нефропатии [26]. Согласно сосудистой теории развития гиперфильтрации, повышенная экспрессия НГЛТ-2 в проксимальных канальцах усиливает реабсорбцию глюкозы и натрия, что приводит к снижению доставки натрия к клеткам MD. Это в свою очередь подавляет действие тубулогломерулярной обратной связи (ТГОС) и приводит к расширению афферентных артериол, увеличению гидростатического давления в капиллярах клубочков и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Ингибирование НГЛТ-2 способствует восстановлению ТГОС в нефроне, а также снижению гиперфильтрации и гломерулярной гипертензии. Однако, если глюкоза не была полностью реабсорбирована в проксимальном почечном канальце (например, при гипергликемии, превышающей почечный порог глюкозы у пациентов с СД, или при приеме ингибиторов НГЛТ-2), она захватывается НГЛТ-1 плотного пятна. Поступление глюкозы в клетки MD, опосредованное НГЛТ-1, увеличивает активность синтазы оксида азота (NO-синтазы).



Рис. 2. Роль оси НГЛТ-1 – NO-синтаза – тубулогломерулярная обратная связь в macula densa в развитии клубочковой гиперфильтрации

Повышенное образование NO в области плотного пятна приводит к подавлению ТГОС и расширению афферентной артериолы с последующим повышением гидростатического капиллярного давления в почечных клубочках и прогрессированием гиперфильтрации (рис. 2). Ингибирование НГЛТ-1 нивелирует эти эффекты: снижается активность NO-синтазы, восстанавливается ТГОС, уменьшается риск развития гиперфильтрации и почечного повреждения [25, 27].

Таким образом, одновременная блокада НГЛТ-1 и НГЛТ-2 может предотвратить индуцированную внутриканальцевой гипергликемией инактивацию MD-ТГОС и, следовательно, снижение клубочковой гиперфильтрации при СД.

Для подтверждения роли НГЛТ-1 в развитии гиперфильтрации у пациентов с СД 2 типа и определения долгосрочной эффективности и терапевтического потенциала вмешательств, направленных на НГЛТ-1, необходимо проведение хорошо спланированных исследований [27].

Миокард

Не так давно было установлено, что кардиомиоциты (КМЦ) человека экспрессируют на своей поверхности НГЛТ-1 [6, 28, 29]. Кроме того, некоторые авторы указывают, что в сердце человека НГЛТ-1 экспрессируют эндотелиоциты мелких сосудов [6]. В отличие от НГЛТ-1 котранспортеры 2 не обнаруживаются в миокарде ни у здоровых лиц, ни у лиц с СД 2 типа [28]. Важно отметить, что в норме поступление глюкозы в КМЦ преимущественно осуществляется с помощью белков семейства ГЛЮТ, в том числе инсулинзависимого ГЛЮТ-4 [30], НГЛТ-1 не играет существенной роли в обеспечении трансмембранного транспорта глюкозы внутрь клеток [31]. Однако у пациентов с СД 2 типа количество НГЛТ-1 в кардиомиоцитах увеличивается и их роль в утилизации глюкозы значимо возрастает [31].

Вместе с глюкозой внутрь клетки проникает Na^+ (с каждым 1 ммоль глюкозы в КМЦ перемещается два иона натрия), что способствует повышению его внутриклеточной концентрации. Увеличение уровня внутриклеточного Na^+ приводит к перегрузке цитоплазмы КМЦ ионами Ca^{2+} за счет активации натрий-кальциевого транспортера. Ионы поступают в саркоплазматический ретикулум, а их высокая концентрация ассоциируется с повышением риска развития аритмии. В то же время увеличение концентрации Na^+ внутри КМЦ способствует усилению оксидативного стресса. Это происходит за счет активации митохондриального $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, способствующего снижению уровня Ca^{2+} в митохондриях. Уменьшение концентрации свободного кальция в митохондриях в свою очередь приводит к замедлению скорости образования восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), необходимого для нейтрализации активных форм кислорода, которые образуются при работе митохондрий [29, 31, 32].

Клиническая значимость указанных выше изменений была продемонстрирована в недавнем исследовании Н. Kondo и соавт., обнаруживших, что уровень экспрессии НГЛТ-1 в КМЦ коррелировал с выраженностью оксидативного стресса, факторами повреждения миокарда и уровнем провоспалительных маркеров. Оксидативный стресс в свою очередь способствовал апоптозу КМЦ и поддержанию хронического воспаления, что приводило к развитию миокардиального фиброза и сердечной дисфункции [28]. Снижение содержания Ca^{2+} в митохондриях также ассоциировалось с нарушением в цепи переноса электронов и, как следствие, энергетического баланса КМЦ за счет снижения выработки АТФ [33].

Фармакологическая блокада НГЛТ-1 снижает оксидативный стресс за счет активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) КМЦ, что опосредует подавление НАДФН-оксидазы и обеспечивает значимый антиоксидантный эффект. Снижение оксидативного стресса наряду с повышением активности АМФК связано с восстановлением активности NO-синтазы, что приводит к повышению выработки NO. В совокупности эти механизмы способствуют подавлению воспалительной реакции, повышению выживаемости КМЦ и снижению миокардиального повреждения при СД 2 типа (рис. 3).

Н. Kondo и соавт. также установили, что двойной ингибитор НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозин подавлял активность НАДФН-оксидазы, увеличивал биодоступность тетрагидробиооптерина (кофактора NO-синтазы) и соответственно активность NO-синтазы [28]. Ученые также отметили снижение экспрессии провоспалительных и проапоптотических сигналов в КМЦ и повышение экспрессии генов сигнальных путей, отвечающих за выживаемость клеток. Важно отметить, что канаглифлозин вне зависимости от дозы достоверно уменьшал выраженность оксидативного стресса в КМЦ. В отличие от канаглифлозина селективный ингибитор НГЛТ-2 эмпаглифлозин не способствовал снижению оксидативного стресса в клетках миокарда.

Представленные результаты описывают важный НГЛТ-1-опосредованный механизм дополнительной кардиопротекции при применении препаратов с ингибирующей активностью в отношении этого ко-транспортера, например канаглифлозина [19].

Легкие

В легких человека НГЛТ-1 локализуется на поверхности альвеолоцитов 2 и внутри клеток Клара бронхиол [6, 34]. Обнаружение НГЛТ-1 именно в альвеолоцитах 2 позволило предположить, что эти белки-переносчики глюкозы могут участвовать в синтезе сурфактанта, обеспечивая данный процесс энергетическим субстратом. С учетом этой функции НГЛТ-1 в легких некоторые авторы высказывают опасение, что фармакологическая блокада переносчиков глюкозы может ухудшить продукцию сурфактанта [6]. Однако на настоящий момент времени не было получено подтверждения этого неблагоприятного эффекта ингибирования НГЛТ-1 на фоне

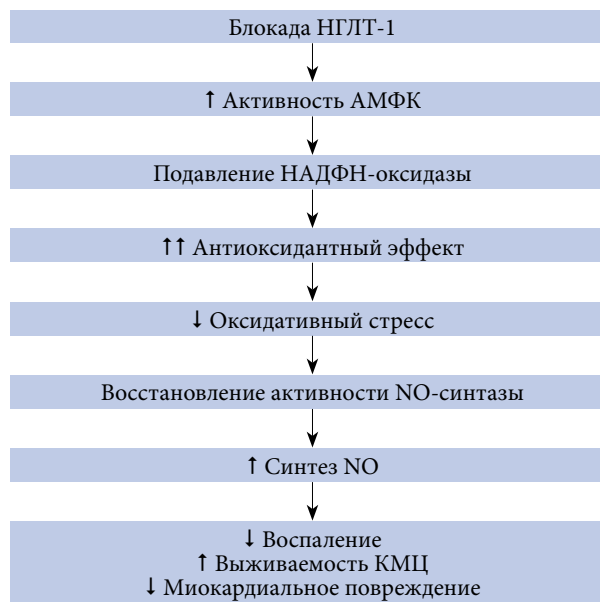


Рис. 3. Механизм кардиопротективного действия блокады НГЛТ-1

применения современных сахароснижающих препаратов из класса ингибиторов НГЛТ-2, в том числе неселективного канаглифлозина.

В исследованиях на животных моделях также показано, что НГЛТ-1 могут участвовать в регуляции объема поверхностной жидкости дыхательных путей (ASL) и обеспечении низких концентраций глюкозы в ASL [6, 34]. Известно, что глюкоза свободно диффундирует в ASL как через эпителиальную мембрану, так и параклеточным путем, однако в норме в ASL уровни глюкозы примерно в 12,5 раз ниже, чем в плазме крови. Относительно низкие концентрации глюкозы в ASL обеспечиваются за счет активного удаления глюкозы через трансмембранные переносчики глюкозы (НГЛТ-1, ГЛЮТ) против ее градиента концентрации, что способствует защите легких от инфекции. Как в исследованиях на животных моделях, так и в исследованиях гистологических препаратов легких человека было установлено, что захват глюкозы внутрь клеток с помощью НГЛТ-1 является основным механизмом апикального транспорта глюкозы из ASL в дистальных отделах дыхательных путей. На сегодняшний день нет точной информации о том, какие переносчики глюкозы участвуют в базолатеральном трансмембранном транспорте глюкозы в легких, однако некоторые авторы полагают, что эту функцию выполняют белки семейства ГЛЮТ [34].

Установлено, что при респираторных заболеваниях (например, при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), тяжелом течении бронхиальной астмы), а также при гипергликемии концентрация глюкозы в ASL повышается за счет увеличения скорости ее диффузии из плазмы крови [34]. Это может быть одной из причин большей подверженности пациентов с СД заражению респираторными инфекциями, часто вызываемыми

метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA) или *Pseudomonas aeruginosa* [34, 35]. Известно, что *S. aureus* и *P. aeruginosa* используют глюкозу в качестве субстрата для размножения и роста [34]. В исследованиях на лабораторных животных показано, что повышение уровня глюкозы в ASL связано с увеличением пролиферации этих патогенов в легких [35, 36].

Кроме того, получены данные о том, что СД является фактором, предрасполагающим к заселению верхних отделов дыхательных путей золотистым стафилококком [37], и пациенты с плохим гликемическим контролем более восприимчивы к инфекции, вызванной MRSA [38]. У пациентов с ХОБЛ и сопутствующим СД гораздо чаще, чем у пациентов с ХОБЛ без диабета, в мокроте обнаруживаются грамотрицательные микроорганизмы [39].

В связи с тем что одним из ведущих факторов, ассоциированных с развитием респираторных инфекций, является высокая концентрация глюкозы в ASL, а за ее снижение отвечает в основном НГЛТ-1, Т. Oliveira и соавт. изучили роль активности этих белков-переносчиков глюкозы в легких на концентрацию глюкозы в ASL и бактериальную пролиферацию [35]. Для этого исследователи интраназально вводили здоровым крысам и крысам с СД физиологический раствор, изопротеренол (для увеличения активности НГЛТ-1) или флоризин (для ингибирования НГЛТ-1) и через два часа определяли концентрацию глюкозы и пролиферацию MRSA и *P. aeruginosa* в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ). Кроме того, иммуногистохимическим методом был проанализирован уровень экспрессии НГЛТ-1 на клетках альвеолярного эпителия. Согласно полученным результатам, у животных с диабетом изопротеренол стимулировал миграцию НГЛТ-1 к апикальной мембране альвеолярных клеток и снижал концентрацию глюкозы в БАЛ, тогда как неселективный ингибитор НГЛТ-1 и НГЛТ-2 флоризин, наоборот, увеличивал концентрацию глюкозы в БАЛ. Это сопровождалось изменением пролиферации MRSA *in vitro* и *P. aeruginosa* в БАЛ ($r = 0,9651$ и $r = 0,9613$ соответственно; $p < 0,05$). Авторы исследования сделали вывод о наличии связи между активностью НГЛТ-1, концентрацией глюкозы в ASL и легочной бактериальной пролиферацией, а также предположили, что у пациентов с СД повышенная активность НГЛТ-1 может предотвращать бактериальную пролиферацию, тогда как ингибирование НГЛТ-1 – повышать риск бактериальных инфекций [35].

Несомненно, переносить результаты этой экспериментальной работы на препараты, используемые у пациентов с СД 2 типа в клинической практике, нельзя. Во-первых, аналогичных работ, доказавших увеличение уровня глюкозы в ASL и бактериальной пролиферации при ингибировании НГЛТ-1, у людей проведено не было. Во-вторых, флоризин, используемый в исследовании Т. Oliveira и соавт. для снижения активности НГЛТ-1, значимо отличается по своим фармакодинамическим и фармакокинетическим

свойствам от современных ингибиторов НГЛТ-2, в том числе канаглифлозина [40].

На сегодняшний день не было опубликовано данных об увеличении риска развития респираторных инфекций при применении сахароснижающих препаратов из класса глифлозинов.

В исследовании А. Astrand и соавт. применение дапаглифлозина способствовало снижению роста и выживаемости бактерий в легких за счет снижения доступности глюкозы в ASL, что было связано с нормализацией уровней глюкозы в плазме крови [41]. Можно предположить, что эффект неселективных ингибиторов НГЛТ-2, в частности канаглифлозина, на пролиферацию и жизнеспособность бактерий в легких может быть аналогичным, так как важное значение имеет именно достижение целевой гликемии.

Полагаем, что оценка влияния канаглифлозина на транспорт глюкозы и абсорбцию жидкости в легких должна стать темой дальнейших научных исследований. Кроме того, еще предстоит изучить, какая из многочисленных функций клеток Клара зависит от НГЛТ-1-опосредованной доставки внутриклеточной глюкозы [34].

Трахея и бронхи

В недавних исследованиях на животных моделях было показано, что эпителиальные клетки трахеи и бронхов тоже экспрессируют НГЛТ-1 [6, 34]. С помощью НГЛТ-1, а также белков семейства ГЛЮТ поддерживаются низкие концентрации глюкозы в ASL. В отличие от легких преобладающими переносчиками глюкозы на мембранах эпителиальных клеток трахеи, бронхов и бронхиол являются ГЛЮТ [34]. Вопрос, экспрессируют ли клетки дыхательных путей человека НГЛТ-1, так же как у животных, остается открытым [6, 34]. Однако уже сегодня можно сделать заключение, что клинически значимого увеличения уровня глюкозы в ASL трахеи и бронхов при ингибировании НГЛТ-1 и, следовательно, риска инфицирования трахеи и бронхов ожидать не стоит [34].

Печень

Экспрессия НГЛТ-1 в желчных протоках печени впервые была обнаружена в исследованиях на лабораторных животных [42]. В 2015 г. I. Vrhovac и соавт. подтвердили наличие НГЛТ-1 в печени людей. У человека, так же как у крыс, НГЛТ-1 экспрессированы на апикальной мембране эпителиальных клеток желчных протоков и не обнаруживаются в гепатоцитах [6]. Благодаря этому НГЛТ-1 могут опосредованно регулировать реабсорбцию воды из желчи. В исследованиях на лабораторных животных было показано, что глюкоза поступает из гепатоцитов в желчь пассивно по градиенту концентрации, а затем реабсорбируется в желчных протоках за счет активного натрий-глюкозного котранспорта [43, 44]. Реабсорбция глюкозы в желчных протоках также обеспечивала осмотическую движущую силу для реабсорбции воды через аквапорины [45]. По мнению некоторых

авторов, этот механизм может объяснять нарушение оттока желчи и повышение риска развития холестаза у лиц с СД (рис. 4) [6].

На основании результатов экспериментальных работ было выдвинуто предположение, что обратимое ингибирование НГЛТ-1 может увеличить секрецию желчи и предотвратить развитие холестаза при СД 2 типа [6]. Однако для его подтверждения необходимо провести хорошо спланированные клинические исследования.

Поджелудочная железа

Эндокринная часть поджелудочной железы высокочувствительна к уровням гликемии, что позволяет тонко регулировать гомеостаз глюкозы в организме. За трансмембранный транспорт в клетках поджелудочной железы ответственны белки-переносчики семейства ГЛЮТ.

Недавно было обнаружено, что α -клетки островков Лангерганса у мышей и человека экспрессируют НГЛТ-1, обеспечивая натрий-зависимый транспорт глюкозы внутрь клеток, секретирующих глюкагон. В более ранних работах также сообщалось о наличии на поверхности α -клеток белков НГЛТ-2, однако в дальнейшем эти данные не получили подтверждения. Интересно, что более высокий уровень экспрессии НГЛТ-1 в α -клетках островков Лангерганса напрямую был связан с гиперсекрецией глюкагона в моделях диабета [46].

Эта особенность экспрессии белков семейства НГЛТ на поверхности α -клеток может лежать в основе различия влияния разных препаратов из класса ингибиторов НГЛТ-2 на секрецию глюкагона. Так, в нескольких клинических исследованиях было показано, что применение селективных ингибиторов НГЛТ-2 дапаглифлозина и эмпаглифлозина у пациентов с СД 2 типа сопровождалось повышением секреции глюкагона [47, 48]. В то же время прием неселективного канаглифлозина, наоборот, способствовал снижению концентрации глюкагона в плазме крови. Т. Suga и соавт. на основании результатов своей исследовательской работы сделали выводы о том, что данный эффект может быть обусловлен именно блокированием канаглифлозином НГЛТ-1 в α -клетках поджелудочной железы [46]. Вероятнее всего, повышение концентрации глюкагона при применении селективных ингибиторов НГЛТ-2 происходит компенсаторно в ответ на резкое снижение гликемии. Временная блокада НГЛТ-1 позволяет смягчить действие этого компенсаторного механизма [46]. Подтверждение этих экспериментальных данных недавно было получено в клиническом исследовании Т. Kadowaki и соавт. Добавление канаглифлозина к терапии ингибитором дипептидилпептидазы 4 не сопровождалось повышением уровня глюкагона у пациентов с СД 2 типа [49].

Слюнные железы

При изучении белков-переносчиков глюкозы в разных органах и тканях было выявлено, что на мем-

бранах эпителиальных клеток слюнных желез тоже присутствуют НГЛТ-1. Здесь они отвечают за реабсорбцию глюкозы и натрия и, как следствие, за уменьшение количества секретируемой в слюнные протоки воды.

В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных с СД и артериальной гипертензией обнаружена повышенная экспрессия НГЛТ-1 на базолатеральной мембране клеток протоков слюнных желез [50, 51]. При этом отмечалось уменьшение количества НГЛТ-1 на поверхности миоэпителиоцитов околушной слюнной железы у крыс с СД, что могло затруднять отток слюны из-за снижения сократительной активности этих клеток [50]. В дальнейшем было установлено, что увеличение экспрессии НГЛТ-1 в ацинарных клетках слюнных желез у животных с СД или артериальной гипертензией снижало количество выделяемой слюны. Кроме того, было выявлено, что симпатическая стимуляция способствовала увеличению количества НГЛТ-1 на мембранах клеток слюнных протоков [51, 52].

Результаты указанных выше работ позволили выдвинуть гипотезу о том, что гипосаливация у лиц с СД и артериальной гипертензией может быть обусловлена увеличением экспрессии НГЛТ-1 (рис. 5) [53].



Рис. 4. Потенциальный механизм повышения риска развития холестаза, связанный с функцией белков-переносчиков НГЛТ-1, у пациентов с СД 2 типа

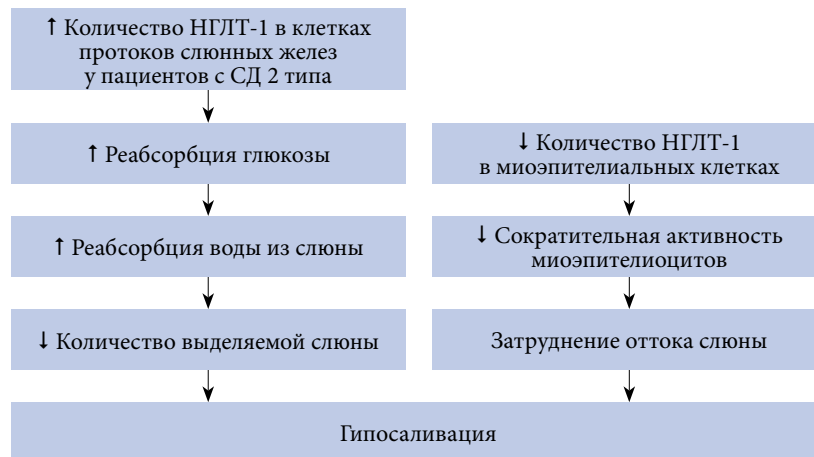


Рис. 5. Потенциальный механизм развития гипосаливации, связанный с экспрессией НГЛТ-1 в слюнных железах, у пациентов с СД 2 типа

Снижение слюноотделения способствует развитию заболеваний зубов, десен и слюнных желез [53]. К сожалению, на сегодняшний день нет данных клинических исследований о потенциально положительных эффектах временной фармакологической блокады НГЛТ-1 на саливацию у пациентов с СД 2 типа.

Матка

Для имплантации эмбриона требуется создание благоприятной среды в матке. Ключевым метаболическим изменением, которое происходит на ранних сроках беременности, является повышение содержания гликогена в эндометрии. Накопление гликогена требует предварительного поглощения глюкозы клетками. Гликоген в свою очередь необходим для обеспечения гистиотрофного питания плода на ранних сроках беременности. Децидуализация стромальных клеток эндометрия также требует поглощения повышенного уровня глюкозы. В связи с этим обеспечение трансмембранного переноса глюкозы является крайне важным для благоприятного исхода беременности.

Основными переносчиками глюкозы в эндометрии считаются белки семейства ГЛЮТ. Однако поглощение глюкозы посредством активного транспорта с помощью НГЛТ-1 также играет важную роль в процессах накопления внутриклеточной глюкозы, необходимой для обеспечения децидуализации эндометрия и синтеза гликогена.

В исследовании на лабораторных животных было показано снижение содержания гликогена в эндометрии, а также более мелкий размер помета и низкий вес при рождении от мышей с дефицитом НГЛТ-1 [54].

У пациенток с идиопатическим бесплодием отмечается значительное снижение ГЛЮТ-1 в клетках эндометрия [55].

Не так давно M.S. Salker и соавт. также выявили снижение экспрессии НГЛТ-1 во время окна имплантации у пациенток с привычным невынашиванием беременности по сравнению с контрольной группой [54]. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что относительный дефицит НГЛТ-1 в эндометрии человека при имплантации может predispose к ранней неудаче беременности и повышению риска акушерских осложнений, в том числе к задержке роста плода. Поэтому рекомендовано проявлять особую осторожность при назначении препаратов, ингибирующих активность НГЛТ-1, пациентам репродуктивного возраста с СД 2 типа как до зачатия, так и во время беременности [54].

Предстательная железа

НГЛТ-1 слабо экспрессируются в эпителиальных клетках здоровой предстательной железы. Однако их экспрессия значительно повышается не только в эпителиальных, но и в стромальных клетках простаты при доброкачественной гиперплазии и особенно при простатической интраэпителиальной неоплазии и раке предстательной железы. У пациентов с раком предстательной железы эпителиальные клетки также начинают экспрессировать НГЛТ-2 [56–58].

Обнаружение нового механизма поступления глюкозы внутрь раковых клеток, нуждающихся в больших количествах глюкозы для роста и выживания, открывает новую потенциальную точку приложения лекарственных средств, направленных на снижение жизнеспособности раковых клеток предстательной железы [56].

Еще в 2013 г. J. Ren и соавт. опубликовали результаты исследования, свидетельствующие о том, что снижение активности НГЛТ-1 его ингибитором (флоринсином) сенсбилизировало раковые клетки предстательной железы к лечению ингибиторами тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста [59].

На сегодняшний день активно изучаются потенциальные положительные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с раком предстательной железы [58]. Например, в исследованиях *in vitro* канаглифлозин ингибировал пролиферацию и клоногенную выживаемость раковых клеток, а также способствовал увеличению эффективности химиотерапии доцетакселом и лучевой терапии. Стоит отметить, что дапаглифлозин не оказывал аналогичного действия, что может указывать на ключевое значение блокады НГЛТ-1, которая обеспечивает не только снижение захвата глюкозы раковыми клетками, но и ингибирование митохондриального дыхания, поддерживаемого комплексом I [58–60].

Представленные результаты заслуживают внимания и дальнейшего изучения в хорошо спланированных доклинических и клинических исследованиях.

Заключение

Белки-переносчики НГЛТ-1 представлены в разных органах и тканях человека и участвуют во многих физиологических и патологических процессах. На сегодняшний день хорошо изучена роль кишечных НГЛТ-1, в частности у пациентов с СД 2 типа. В связи с тем что у лиц с СД 2 типа количество и активность НГЛТ-1 в тонкой кишке значимо увеличиваются, эти белки-переносчики начинают поглощать больше глюкозы, обеспечивая выраженные постпрандиальные пики гликемии. Известно, что постпрандиальная гипергликемия ухудшает прогноз у пациентов с СД 2 типа вне зависимости от уровня глюкозы в крови натощак. Именно высокие показатели постпрандиальной глюкозы связаны с повышенным риском развития макрососудистых осложнений СД, сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, поэтому при лечении пациентов с СД 2 типа крайне важно обращать внимание именно на значения глюкозы в крови после еды и включать в схемы лечения те препараты, которые способны оказывать влияние на выраженность постпрандиальных пиков, например на неселективные ингибиторы НГЛТ-2, которые обеспечивают одновременную блокаду НГЛТ-1 и НГЛТ-2.

Приведенные в статье данные свидетельствуют, что дополнительная блокада НГЛТ-1 канаглифлозином обеспечивает более плавное всасывание глюкозы из пищи, что позволяет сгладить постпрандиальные пики гликемии.



Наличие НГЛТ-1 в почечных канальцах может объяснить феномен меньшей эффективности селективных ингибиторов НГЛТ-2. При блокаде НГЛТ-2 в почке их функцию частично берет НГЛТ-1, увеличивая свой вклад в реабсорбцию глюкозы – с 10 до 30–50%. В связи с этим применение неселективных ингибиторов НГЛТ-2, например канаглифлозина, может обеспечить лучший гликемический контроль за счет более выраженного глюкозурического действия в дополнение к эффекту блокады кишечных НГЛТ-1.

Не исключено участие НГЛТ-1 в формировании клубочковой гиперfiltrации и прогрессировании диабетической нефропатии. НГЛТ-1, расположенные в области плотного пятна, потенциально могут регулировать сосудистый тонус. Так, при появлении глюкозы в почечных канальцах в области плотного пятна, например при выраженной гипергликемии или приеме ингибиторов НГЛТ-2, НГЛТ-1 обеспечивают захват глюкозы внутрь клеток МД с активацией каскада реакций, приводящих к расширению афферентной артериолы и повышению гиперfiltrации. Ингибирование НГЛТ-1 нивелирует эти эффекты, снижая выраженность клубочковой гиперfiltrации. С указанным механизмом могут быть связаны нефропротективные эффекты одного из ингибиторов НГЛТ-2 канаглифлозина, который активно применяется в нашей клинической практике. Однако для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение дальнейших, хорошо спланированных клинических исследований.

Не меньший интерес вызывает роль НГЛТ-1 в миокарде пациентов с СД 2 типа. НГЛТ-1 практически не участвуют в транспорте глюкозы в норме, но становятся активными игроками в этом процессе при СД. Активный захват глюкозы КМЦ через НГЛТ-1 запускает ряд патологических путей, способствующих развитию оксидативного стресса, миокардиального фиброза и поддержанию хронического воспаления. Ингибирование НГЛТ-1 оказывает выраженный кардиопротективный эффект, связанный с подавлением перечисленных патологических процессов.

Изучение локализации и функции НГЛТ-1 в кишечнике, почках и миокарде помогло понять метаболические и органопротективные эффекты неселективных ингибиторов НГЛТ-2 (канаглифлозина). Новые данные о локализации и предположительной роли НГЛТ-1 в легких, печени, поджелудочной железе, эндометрии и других органах и тканях должны стать предпосылкой для проведения дальнейших клинических исследований, в том числе с участием лиц с СД 2 типа. Более подробное изучение физиологических и патологических функций этих белков-переносчиков может открыть новые возможности в ведении сопутствующих состояний у данной группы больных. ❁

Информация о финансовой поддержке работы

Независимая публикация.

Конфликт интересов

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Недосугова Л.В. Роль эндокринной системы в поддержании гомеостаза глюкозы в норме и при патологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5 (9): 586–591.
2. Cryer P.E. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. J. Clin. Invest. 2007; 117 (4): 868–870.
3. Ludwig B., Barthel A., Reichel A., et al. Modulation of the pancreatic islet-stress axis as a novel potential therapeutic target in diabetes mellitus. Vitam. Horm. 2014; 95: 195–222.
4. Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. Curr. Med. Res. Opin. 2009; 25 (3): 671–681.
5. Wright E.M., Loo D.D.F., Hirayama B.A. Biology of human sodium glucose transporters. Physiol. Rev. 2011; 91 (2): 733–794.
6. Vrhovac I., Balen Eror D., Klessen D., et al. Localizations of Na⁺-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. Pflugers Arch. 2015; 467 (9): 1881–1898.
7. Wright E.M. Renal Na⁽⁺⁾-glucose cotransporters. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2001; 280 (1): 10–18.
8. Dyer J., Wood I.S., Palejwala A., et al. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2002; 282 (2): G241–248.
9. Polidori D., Sha S., Mudaliar S., et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. Diabetes Care. 2013; 36 (8): 2154–2161.
10. Stenlöf K., Cefalu W.T., Kim K.A., et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetes Obes. Metab. 2013; 15 (4): 372–382.
11. Ohgaki R., Wei L., Yamada K., et al. Interaction of the sodium/glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitor canagliflozin with SGLT1 and SGLT2. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2016; 358 (1): 94–102.
12. Sha S., Polidori D., Farrell K., et al. Pharmacodynamic differences between canagliflozin and dapagliflozin: results of a randomized, double-blind, crossover study. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17 (2): 188–197.
13. Hira T., Koga T., Sasaki K., Hara N. Canagliflozin potentiates GLP-1 secretion and lowers the peak of GIP secretion in rats fed a high-fat high-sucrose diet. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2017; 492 (2): 161–165.
14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., и др. Продукция инкретинов и обмен глюкозы у больных патологическим ожирением в раннем и отдаленном периоде после билиопанкреатического шунтирования. Терапевтический архив. 2016; 88 (10): 9–18.

15. Дедов И.И., Юшков Ю.И., Ершова Ю.И. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2 типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. *Ожирение и метаболизм*. 2012; 9 (2): 3–10.
16. Ghezzi C., Loo D.D.F., Wright E.M. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. 2018; 61 (10): 2087–2097.
17. Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology. *Cell. Metabolism*. 2017; 26 (1): 27–38.
18. Hummel C.S., Lu C., Loo D.D., et al. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2011; 300 (1): 14–21.
19. Rahmoune H., Thompson P.W., Ward J.M., et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005; 54 (12): 3427–3434.
20. Wilding J. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism*. 2014; 63 (10): 1228–1237.
21. Simes B.C., MacGregor G.G. Sodium-glucose cotransporter-2 (sglt2) inhibitors: a clinician's guide. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 2125–2136.
22. Rieg T., Masuda T., Gerasimova M., et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2014; 306 (2): 188–193.
23. Yakovleva T., Sokolov V., Chu L., et al. Comparison of the urinary glucose excretion contributions of SGLT2 and SGLT1: a quantitative systems pharmacology analysis in healthy individuals and patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21 (12): 2684–2693.
24. Sokolov V., Yakovleva T., Chu L., et al. Differentiating the sodium-glucose cotransporter 1 inhibition capacity of canagliflozin vs. dapagliflozin and empagliflozin using quantitative systems pharmacology modeling. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2020; 9 (4): 222–229.
25. Zhang J., Wei J., Jiang S., et al. Macula densa SGLT1-NOS1-tubuloglomerular feedback pathway, a new mechanism for glomerular hyperfiltration during hyperglycemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 30 (4): 578–593.
26. Santoro D., Torreggiani M., Pellicano V., et al. Kidney biopsy in type 2 diabetic patients: critical reflections on present indications and diagnostic alternatives. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (11): 5425.
27. Carlström M. The other glucose transporter, SGLT1 – also a potential trouble maker in diabetes? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 30 (4): 519–521.
28. Kondo H., Akoumianakis I., Badi I., et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (48): 4947–4960.
29. Despa S. Myocyte [Na⁺]_i dysregulation in heart failure and diabetic cardiomyopathy. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1303.
30. Shao D., Tian R. Glucose transporters in cardiac metabolism and hypertrophy. *Compr. Physiol.* 2015; 6 (1): 331–351.
31. Lambert R., Srodulski S., Peng X., et al. Intracellular Na⁺ concentration ([Na⁺]_i) is elevated in diabetic hearts due to enhanced Na⁺-glucose cotransport. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4 (9): e002183.
32. Kohlhaas M., Liu T., Knopp A., et al. Elevated cytosolic Na⁺ increases mitochondrial formation of reactive oxygen species in failing cardiac myocytes. *Circulation*. 2010; 121 (14): 1606–1613.
33. Liu T., O'Rourke B. Enhancing mitochondrial Ca²⁺ uptake in myocytes from failing hearts restores energy supply and demand matching. *Circ. Res.* 2008; 103 (3): 279–288.
34. Garnett J.P., Baker E.H., Baines D.L. Sweet talk: insights into the nature and importance of glucose transport in lung epithelium. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (5): 1269–1276.
35. Oliveira T.L., Candeia-Medeiros N., Cavalcante-Araújo P., et al. SGLT1 activity in lung alveolar cells of diabetic rats modulates airway surface liquid glucose concentration and bacterial proliferation. *Sci. Rep.* 2016; 6: 21752.
36. Pezzulo A.A., Gutiérrez J., Duschner K.S., et al. Glucose depletion in the airway surface liquid is essential for sterility of the airways. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16166.
37. Tamer A., Karabay O., Ekerbicer H. Staphylococcus aureus nasal carriage and associated factors in type 2 diabetic patients. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2006; 59 (1): 10–14.
38. Zhang Q.R., Chen H., Liu B., Zhou M. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia in diabetics: a single-center, retrospective analysis. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2019; 132 (12): 1429–1434.
39. Loukides S., Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. *Respiration*. 1996; 63 (3): 170–173.
40. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25 (2): 65–71.
41. Astrand A., Wingren C., Benjamin A., et al. Dapagliflozin-lowered blood glucose reduces respiratory Pseudomonas aeruginosa infection in diabetic mice. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174 (9): 836–847.
42. Balen D., Ljubojevic M., Breljak D., et al. Revised immunolocalization of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in rat organs with an improved antibody. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2008; 295 (2): 475–489.
43. Crafer S.M., Pryor J.S., Dawson A.P. Effect of arterial-portal glucose gradients and phloridzin on bile glucose levels in perfused rat liver. *J. Physiol.* 1994; 479 (Pt. 2): 281–289.
44. Guzelian P., Boyer J.L. Glucose reabsorption from bile. Evidence for a biliohepatic circulation. *J. Clin. Invest.* 1974; 53 (2): 526–535.

45. Masyuk A.I., Masyuk T.V., Tietz P.S., et al. Intrahepatic bile ducts transport water in response to absorbed glucose. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2002; 283 (3): C785–791.
46. Suga T., Kikuchi O., Kobayashi M., et al. SGLT1 in pancreatic α cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. *Mol. Metab.* 2019; 19: 1–12.
47. Merovci A., Solis-Herrera C., Daniele G., et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (2): 509–514.
48. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S., et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (2): 499–508.
49. Kadowaki T., Inagaki N., Kondo K., et al. Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19 (6): 874–882.
50. Sabino-Silva R., Freitas H.S., Lamers M.L., et al. Na⁺-glucose cotransporter SGLT1 protein in salivary glands: potential involvement in the diabetes-induced decrease in salivary flow. *J. Membr. Biol.* 2009; 228 (2): 63–69.
51. Sabino-Silva R., Alves-Vagner A.B.T., Burgi K., et al. SGLT1 protein expression in plasma membrane of acinar cells correlates with the sympathetic outflow to salivary glands in diabetic and hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 299 (6): E1028–1037.
52. Sabino-Silva R., Okamoto M.M., David-Silva A., et al. Increased SGLT1 expression in salivary gland ductal cells correlates with hyposalivation in diabetic and hypertensive rats. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013; 5 (1): 64.
53. Navale A.M., Paranjape A.N. Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophys. Rev.* 2016; 8 (1): 5–9.
54. Salker M.S., Singh Y., Zeng N., et al. Loss of endometrial sodium glucose cotransporter SGLT1 is detrimental to embryo survival and fetal growth in pregnancy. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 12612.
55. Von Wolff M., Ursel S., Hahn U., et al. Glucose transporter proteins (GLUT) in human endometrium: expression, regulation, and function throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (8): 3885–3892.
56. Scafoglio C., Hirayama B.A., Kepe V., et al. Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112 (30): E4111–4119.
57. Blessing A., Xu L., Gao G., et al. Sodium/glucose co-transporter 1 expression increases in human diseased prostate. *J. Cancer Sci. Ther.* 2012; 4 (9): 306–312.
58. Knura M., Garczorz W., Borek A., et al. The influence of anti-diabetic drugs on prostate cancer. *Cancers.* 2021; 13 (8): 1827.
59. Ren J., Bollu L.R., Su F., et al. EGFR-SGLT1 interaction does not respond to EGFR modulators, but inhibition of SGLT1 sensitizes prostate cancer cells to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Prostate.* 2013; 73 (13): 1453–1461.
60. Villani L.A., Smith B.K., Marcinko K., et al. The diabetes medication canagliflozin reduces cancer cell proliferation by inhibiting mitochondrial complex-I supported respiration. *Mol. Metab.* 2016; 5 (10): 1048–1056.

Sodium-Glucose Cotransporter 1: a Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus and Other Diseases and a Potential Therapeutic Target

V.M. Plakhotnyaya¹, E.Yu. Martynova², Yu.E. Poteskin, PhD¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² LLC 'Relevant medicine', Moscow

Contact person: Viktoria M. Plakhotnyaya, vplakhotnyaya@gmail.com

Transmembrane movements of glucose are an important part of glucose metabolism in the human body. Glucose transporters (GLUT) facilitate its diffusion, while sodium-glucose cotransporters (SGLT) actively transport glucose against a concentration gradient. Today, the most studied glucose and sodium cotransporters are SGLT-1 and SGLT-2. SGLT-2 are expressed predominantly in the kidney. They perform the function of reabsorbing glucose from urine. These transporter proteins are the target of innovative antihyperglycemic drugs – SGLT-2 inhibitors. Unlike SGLT-2, SGLT-1 have almost ubiquitous tissue localization. SGLT-1 are located intracellularly and on the membranes of the epithelial cells of the renal tubules, enterocytes and cardiomyocytes. The functional features and the role of SGLT-1 in these organs are now well understood both in healthy people and in patients with type 2 diabetes (T2DM). The increased activity of SGLT-1 in patients with type 2 diabetes may be associated not only with the failure to achieve optimal glycemic control, but also with the development of renal and myocardial damage. In this regard, inhibition of SGLT-1 may be important in the choice of glucose-lowering therapy. This review describes the localization, functions of SGLT-1 in various organs and tissues, and their role in health and disease. It also considers SGLT-1 as a potential target for pharmacological intervention in T2DM.

Key words: glucose transporter, sodium-glucose cotransporter 1, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, canagliflozin



Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2022»

и 62-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

7–9 июня 2022 г.

Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

На конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID-19. Участниками конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

Конференция будет проводиться при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов.

Часть мероприятий конференции будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Ожидаемое число участников конференции – 2000 человек.

Основные научно-практические направления

- Фундаментальные аспекты кардиологии
- Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организационные подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний
- Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертония
- Легочная артериальная гипертензия
- Дислипидемии
- Острые коронарные синдромы
- Атеротромбоз
- Кардиореанимация
- Кардиохирургия: открытая, гибридная, микрохирургия
- Интервенционные методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Визуализация в кардиологии
- Хронические коронарные синдромы
- Фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма и проводимости сердца
- Сердечная недостаточность
- Проблема приверженности кардиологических пациентов лечению
- Ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Профилактика мозговых инсультов
- Вопросы коморбидности заболеваний: лечить пациента, а не болезнь
- Кардиоонкология
- Психическая дезадаптация у кардиологических больных
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения
- Кардиореабилитация
- Медико-социальная реабилитация кардиологических больных
- Социальные сети и сердечно-сосудистая патология
- Телемедицинские технологии в кардиологии
- Социально-экономические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний

Научная программа конференции будет размещена на сайтах www.cardioweb.ru, www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru 1 мая 2022 г.

Заместители председателя научно-организационного комитета конференции:

Погосова Нана Вачиковна, e-mail: nanapogosova@gmail.com

Палеев Филипп Николаевич, e-mail: filipp@paleev.ru

Ответственный секретарь конференции: Аушева Аза Камбулатовна, e-mail: azaausheva3011@gmail.com; тел. +7 495 414 61 18

Адрес оргкомитета: ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

E-mail: conference@cardio.ru



Предиабет как междисциплинарная задача: время действовать

Высокая распространенность предиабета создает предпосылки для роста заболеваемости сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистой патологией, что требует от врачей разных специальностей настороженности в отношении раннего выявления указанного состояния. С целью актуализации проблемы предиабета среди медицинского сообщества был проведен круглый стол, организованный 29 октября 2021 г. при поддержке компании Merck на самой популярной врачебной интернет-площадке internist.ru.

В обсуждении актуальных проблем, связанных с предиабетом, приняли участие ведущие российские эксперты: Оксана Михайловна ДРАПКИНА, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, Виктор Викторович ФОМИН, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Марина Владимировна ШЕСТАКОВА, академик РАН, д.м.н., профессор, директор Института диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии.

Предиабет является междисциплинарной проблемой, требующей от врачей разных специальностей, прежде всего терапевтов и врачей общей практики, особой настороженности, поскольку своевременно начатые профилактические мероприятия могут значительно снизить риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа и его осложнений. Не случайно в начале круглого стола профессор О.М. Драпкина подчеркнула значимость образовательных мероприятий для врачей-терапевтов и внедрения алгоритмов ведения пациентов с предиабетом, разработанных совместными усилиями экспертов Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии) и Национального

медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины (НМИЦ терапии и профилактической медицины).

По мнению профессора О.М. Драпкиной, особую значимость в связи с проблемой предиабета приобретает высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире в целом и в Российской Федерации в частности. Так, на сегодняшний день избыточный вес отмечается у каждого третьего. Известно, что ожирение обуславливает формирование ранних нарушений углеводного обмена. У пациентов с ожирением и предиабетом значительно повышается вероятность развития СД 2 типа и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых осложнений.

Несмотря на то что предиабет индуцирует развитие серьезных заболеваний, его профилактике уделяется недостаточно внимания. По мнению профессора В.В. Фомина, препятствием является то, что большинство социальных гарантий распространяется на случаи уже состоявшихся заболеваний, что можно считать недочетом системы обязательного медицинского страхования.

В рекомендациях Минздрава России четко указано, что пациент с предиабетом подлежит пожизненному наблюдению терапевтом. Соответственно, терапевты и врачи общей практики должны определять тактику ведения этих больных, назначать необходимое профилактическое лечение, включающее базовые физические нагрузки, диету и фармакотерапию, осу-



Круглый стол компании Merck

шествовать мониторинг состояния. В период пандемии коронавирусной инфекции это становится особенно актуальным.

Среди кожных маркеров предиабета выделяют черный акантоз и акне. Их наличие может стать основанием заподозрить предиабет. Специалистам также следует проявлять осторожность в отношении сопутствующих предиабету состояний, в частности в отношении наличия неалкогольной жировой болезни печени, или сердечно-сосудистого риска.

«Сегодня пришло понимание, что помощь эндокринолога – это помощь экспертно-уровня, вести же пациентов с предиабетом должны терапевты», – констатировал профессор В.В. Фомин.

В свою очередь профессор О.М. Драпкина напомнила о приказе Минздрава России от 29.03.2019 № 173н, регламентирующем роль терапевта и врача общей практики в диспансерном наблюдении пациентов с предиабетом, а также введение в программу диспансеризации анализа на гликированный гемоглобин.

По мнению академика М.В. Шестаковой, несмотря на накопленные сегодня данные о том, что предиабет значительно повышает риск развития не только сахарного диабета, но и сердечно-сосудистых заболеваний, в рутинной клинической практике к нему сохраняется довольно легкомысленное отношение и у врачей, и у пациентов. Между тем в Международной классификации болезней 11-го пересмотра уже должно появиться определение предиабета именно как болезни, а не как «лабораторной находки».

Несомненно, существенный вклад в развитие нарушений углеводного обмена вносит ожирение. В исследованиях ЭССЕ-РФ и NATION показано,

что распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации составляет порядка 60,0 и 29,7% соответственно. В то же время, согласно данным Росстата, которые опираются на анализ амбулаторных карт в отношении заболеваемости ожирением, распространенность ожирения в стране не превышает 3%.

По оценкам экспертов, избыточная масса тела и ожирение лежат в основе подавляющего большинства случаев развития предиабета и СД 2 типа.

Кто должен бить тревогу?

Прежде всего бить тревогу должны терапевты и врачи общей практики, а также врачи любой другой специальности, к которым на прием приходят пациенты с избыточной массой тела или ожирением и наличием еще одного или нескольких факторов риска, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность по диабету, неалкогольная жировая болезнь печени. У таких пациентов следует проверить уровень глюкозы плазмы натощак, провести тест для оценки нарушения толерантности к глюкозе или проверить показатели гликированного гемоглобина. Академик М.В. Шестакова подчеркнула прогностическую ценность последнего исследования в определении риска развития как предиабета, так и СД 2 типа.

Говоря о необходимости пожизненного сопровождения пациентов с предиабетом и диабетом, профессор О.М. Драпкина затронула проблему нездорового пищевого поведения детей и подростков, истоки которого закладываются в семье. Свою лепту в формирование вредных пищевых привычек в детском возрасте, способствующих увеличению массы тела и развитию ожирения, вносят реклама и торговые предприятия по продаже фаст-фуда.

Специалистами НМИЦ терапии и профилактической медицины под эгидой Всемирной организации здравоохранения в 2017 г. было проведено исследование качества рекламы, транслируемой на детских телевизионных каналах. Анализ 1100 рекламных роликов показал, что первое место занимает реклама продуктов питания, второе место – реклама лекарственных средств. Установлено также, что 60% всей рекламной продукции не соответствует стандартам Всемирной организации здравоохранения и запрещено к показу на детских телеканалах.

Коснувшись значения урбанистической составляющей в предупреждении возникновения ожирения и метаболического синдрома, профессор О.М. Драпкина подчеркнула необходимость создания в каждом микрорайоне здоровьесберегающей среды и мест для активного отдыха.

Профессор В.В. Фомин высказал свою точку зрения в отношении способов повышения настороженности врачей амбулаторно-поликлинического звена к предиабету. «На амбулаторном этапе ведение пациента с ожирением и предиабетом сопряжено с определенным коэффициентом сложности, и оплата труда врачей должна быть несколько выше», – пояснил спикер.

В завершение обсуждения сложных проблем профилактической медицины профессор О.М. Драпкина предложила актуализировать их перед страховыми компаниями.

По словам академика М.В. Шестаковой, основная цель ведения пациентов с предиабетом заключается в профилактике развития СД 2 типа и его осложнений. Для этого следует использовать как немедикаментозные, так и медикаментозные стратегии. Согласно междуна-



Круглый стол компании Merck

родным и национальным рекомендациям по профилактике СД 2 типа, пациентам с предиабетом сначала назначаются мероприятия по изменению образа жизни, эффективность которых оценивается в первые три – шесть месяцев. Протективный эффект отмечается у лиц с высокой приверженностью к изменению образа жизни и достигших рекомендованного снижения массы тела. К сожалению, большинство пациентов с предиабетом низко мотивированы на изменение образа жизни.

Применение медикаментозной стратегии для профилактики развития СД 2 типа обоснованно у лиц с предиабетом, не приверженных изменению образа жизни или с неэффективностью мероприятий, направленных на изменение образа жизни.

Лидирующую позицию среди медикаментозных средств занимает метформин. В настоящее время он официально зарегистрирован к применению у лиц с предиабетом для профилактики развития СД 2 типа при неэффективности мероприятий по модификации образа жизни. При этом предпочтителен метформин как немедленного высвобождения, так и пролонгированного. Например, Глюкофаж Лонг можно назначать пациентам с предиабетом в дозе 1500 мг/сут (две таблетки по 750 мг в один прием). Терапия метформином в указанных дозах способна нормализовать углеводный обмен и препятствовать переходу предиабета в СД 2 типа.

Эффективность и безопасность метформина для профилактики развития СД 2 типа доказаны в длительных исследованиях. В отношении других классов препаратов (ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1,

тиазолидиндионов и др.) подобных исследований не проводилось.

На сегодняшний день метформин – единственный препарат для терапии предиабета, который позволяет контролировать уровень гликемии натощак, предотвращая ночной выброс глюкозы печенью.

«Метформин является той самой универсальной терапевтической опцией, которую может назначить врач общей практики или терапевт для медикаментозного лечения предиабета», – констатировал профессор В.В. Фомин.

Академик М.В. Шестакова представила результаты проведенного в НМИЦ эндокринологии исследования по оценке модификации образа жизни и метформина в качестве методов профилактики развития СД 2 типа.

Пациенты с предиабетом были разделены на две группы. Первой группе рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни, второй – помимо диеты и физической активности метформин. Средняя продолжительность наблюдения составила 12 месяцев. В ходе исследования установлено преимущество фармакотерапии перед изменением образа жизни, приверженность которому не всегда была удовлетворительной. Так, через 12 месяцев в группе модификации образа жизни СД 2 типа развился у 15% пациентов, в группе метформина – только у 4%. У большинства больных в группе метформина была достигнута нормогликемия.

Таким образом, эффективность мероприятий по изменению образа жизни может быть снижена из-за недостаточной приверженности пациентов. Поэтому стратегия назначения метформина с целью профилактики развития СД 2 типа является абсолютно оправданной,

если врач и пациент признают неэффективность или невозможность длительно следовать рекомендациям по активному изменению образа жизни.

Резюмируя вышесказанное, профессор О.М. Драпкина отметила, что предиабет считается социально значимым заболеванием, развитие которого во многом обусловлено современным образом жизни. Важными составляющими успешного ведения пациентов с предиабетом являются информирование и мотивация больных, пожизненное наблюдение, диспансерное ведение, контроль показателей углеводного обмена, липидов крови и артериального давления. Врач-терапевт должен не только назначить лечение, но и отслеживать его результаты, а также достижение целевых показателей. Необходимо информировать пациентов о том, что исследование нарушений углеводного обмена входит в программу обязательного медицинского страхования и они могут воспользоваться предоставленной возможностью.

В свою очередь академик М.В. Шестакова подчеркнула, что предиабет относится к сложным проблемам современного здравоохранения и с организационной, и с мотивационной точек зрения. С организационной точки зрения решение проблемы видится в создании межведомственного и междисциплинарного взаимодействия. Решить проблему с мотивационной точки зрения позволит мотивация врача на кропотливую работу с пациентом и мотивация пациента на соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни. Больной должен осознать значимость имеющихся у него факторов риска. «Успех зависит от совместных усилий врачей и пациентов», – подчеркнула спикер в заключение. 🌐



Преимущества Глюкофаж® Лонг по сравнению с метформином немедленного высвобождения



Улучшение контроля гликемии^{2,3}



Удобство применения — прием всего 1 раз в сутки^{1,3}



Лучшая переносимость⁴



Победитель в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой»⁵



современная и высокотехнологичная форма оригинального метформина для терапии пациентов с СД 2 типа и предиабетом³

СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ГПН — глюкоза плазмы натощак, HbA1c — гликированный гемоглобин (%), ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

1. Timmins P et al. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721–729. 2. Derosa G, et al. Drug Design, Development and Therapy. 2017; 11:1481–1488. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственных препаратов Глюкофаж® Лонг 500 мг (ЛРС-002098/10), 750 мг (ЛП-000509) и 1000 мг (ЛП-002396). 4. Blonde L et al. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565–72. 5. Russian Pharma Awards 2020 от 15.12.2020 (Премия в области фармации) 1-ое место в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой». 6. Клинические рекомендации Сахарный диабет 2 типа у взрослых под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 2019 г.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ*

ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ (метформин). Регистрационное удостоверение: ЛП-000509. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** Таблетки с пролонгированным высвобождением 750 мг. **ПОКАЗАНИЯ:** сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Монотерапия предиабета в случае, если изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушенной функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч., острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; беременность; лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе); применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе. С осторожностью: у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–59 мл/мин); в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. 1 раз в день во время ужина. Доза препарата Глюкофаж® Лонг в форме таблеток с пролонгированным высвобождением подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. Монотерапия при предиабете: обычная доза составляет 1000*–1500 мг 1 раз в сутки во время или после приема пищи. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. Продолжительность курса лечения Глюкофаж® Лонг следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. Пролуск дозы. В случае пропуска приема очередной дозы, пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Глюкофаж® Лонг. *При необходимости применения данной дозы необходимо использовать препарат Глюкофаж® Лонг в соответствующей дозировке. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** со стороны нервной системы: часто - нарушение вкуса (металлический привкус во рту); со стороны ЖКТ: очень часто - тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Лактоацидоз является редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, каждые 3–6 месяцев у пациентов с клиренсом креатинина 45–59 мл/мин и каждый 3 мес у пациентов с клиренсом креатинина 30–44 мл/мин. В случае клиренса креатинина менее 30 мл/мин применение препарата противопоказано. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** отпускают по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: ООО «Мерк», 115054, Москва, Россия, Валуевская улица, 35, 6 этаж, Бизнес-центр Wall Street drug.safety.russia@merckgroup.com. Тел.: +7 495 937 3304, факс: +7 495 937 3305. www.merckgroup.com* Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия краткой инструкции по медицинскому применению для дозировки 750 мг действительна с 25 октября 2019 г. Соответствует CCDS V 7.0 + предиабет.

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

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»
Управления делами Президента Российской Федерации

Ежегодная научно-практическая конференция Здоровье иммунной системы. Новые угрозы и защита от них

18 марта 2022, Москва

Научный руководитель

Резников Юрий Петрович — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Управления делами Президента Российской Федерации, научный руководитель ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, профессор кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации и факультета фундаментальной медицины МГУ

Место проведения:

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ,
г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, с. 1А

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

Предварительная регистрация и подробная информация
на сайте www.eecmedical.ru, по телефону +7 (499) 728-06-38

Мед•практикум

EEC Medical
Educational Event Coordinator

Реклама

МЕНЯЕТ ЖИЗНЬ С ДИАБЕТОМ:

Сверхдлительное действие > 42 часов^{1,2}

Меньшая вариабельность в сравнении с инсулином гларгин^{*3,4}

Увеличивает время в целевом диапазоне гликемии^{5}**

Более низкий риск ночных и тяжелых гипогликемий в сравнении с другими базальными инсулинами^{6,7}

Удобное введение 1 раз/сутки в гибком режиме¹

Реклама

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Тресибя®. Регистрационный номер: ЛП-002234. Торговое наименование: Тресибя®. Международное непатентованное наименование: инсулин деглудек. Фармакотерапевтическая группа: Гипогликемическое средство, аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE05. Показания к применению. Сахарный диабет у взрослых, подростков и детей старше 1 года. Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата. Период беременности и грудного вскармливания (клинический опыт применения препарата у женщин во время беременности и грудного вскармливания отсутствует). Детский возраст до 1 года (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности инсулина деглудек в данной возрастной группе). Применение в период беременности и грудного вскармливания. Применение препарата Тресибя® в период беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. Способ применения и дозы. Препарат вводится подкожно 1 раз в день в любое время суток, но предпочтительнее вводить препарат в одно и то же время каждый день. Доза препарата Тресибя® должна определяться индивидуально в соответствии с потребностями пациента. Препарат Тресибя® предназначен только для подкожного введения. Препарат нельзя вводить внутривенно и внутримышечно. Препарат нельзя использовать в инсулиновых насосах. Не допускается извлекать препарат Тресибя® шприцем из картриджа предварительно заполненной шприц-ручки. Препарат Тресибя® вводится подкожно в область бедра, плеча или передней брюшной стенки. Пациентам необходимо рекомендовать всегда использовать новую иглу. Повторное использование иглы для шприц-ручки с инсулином повышает риск закупорки иглы, что может привести к введению недостаточной дозы препарата или передозировке. В случае закупорки иглы пациент должен следовать указаниям в инструкции для пациентов по применению препарата, которая прилагается к шприц-ручке. Побочное действие. Наиболее частой нежелательной реакцией, о которой сообщалось во время лечения инсулином деглудек, является гипогликемия. Передозировка. Определенная доза, необходимая для передозировки инсулина, не установлена, однако гипогликемия может развиться постепенно, если была введена слишком высокая по сравнению с потребностью пациента доза препарата. Особые указания. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости постоянно менять место инъекций в пределах одной анатомической области, чтобы снизить риск развития липодистрофии и амфилодоза кожи. Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина. Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратом Тресибя®. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинское обследование пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия периферических отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности, лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить. Предотвращение случайного введения инсулина другого вида. Следует проинструктировать пациента о необходимости перед каждой инъекцией проверять маркировку на этикетке шприц-ручки во избежание введения другой дозы или другого инсулина. Во избежание неправильного дозирования и возможной передозировки пациентам и медицинским работникам не следует извлекать препарат шприцем из картриджа предварительно заполненной шприц-ручки. В случае закупорки иглы пациент должен следовать указаниям в инструкции для пациентов по применению препарата, которая прилагается к шприц-ручке. Антитела к инсулину. При применении инсулина возможно образование антител. В редких случаях при образовании антител может потребоваться коррекция дозы инсулина для предотвращения случаев гипогликемии или гипогликемий. Форма выпуска. Раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл в предварительно заполненных шприц-ручках ФлексПен® 3 мл №5. Срок годности. 30 месяцев. Условия отпуска. По рецепту. Для более полной информации см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата. Вторичная/потребительская упаковка и выпускающий контроль качества: ООО «Ново Нордиск» 248009, Россия, Калужская обл., г. Калуга, 2-ой Автомобильный проезд, д.1

* Изюм в день и в течение двух в сравнении с гларгином 100 ЕД/мл и 300 ЕД/мл; ** TIR (time in range) – время в целевом диапазоне

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Тресибя® https://griskrosminidrav.ru/Gris_View_v2.aspx?routingGuid=6832e967-7a68-42ac-9699-ac7d5da73778&; 2. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова – 10-й выпуск. – М., 2021. DOI: 10.14341/DM12802.3. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four (insuliner) pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012; 14:839-864. 4. Heise T, Nerisov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr H. Insulin degludec: day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared to insulin glargine U300 in type 1 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2017; 19(7):1032-1039. 5. Goldenberg R, et al Effect of insulin degludec versus insulin glargine U100 on time in range. SWITCH PRO, a crossover study of basal insulin-treated adults with type 2 diabetes and risk factors for hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab 2021 Nov;23(11):2572-2581 doi: 10.1111/dom.14504. 6. Siegmund T, et al. Diabetes Obes Metab 2017; DOI: 10.1111/dom.13149. 7. Fadini GP, Feher M, Hansen TK, de Valk HW, Koefoed MM, Wolden M, Zimmermann E, Jendle J. Switching to Degludec From Other Basal Insulins Is Associated With Reduced Hypoglycemia Rates: A Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Dec 1;104(12):5977-5990. DOI: 10.1210/clinem.2019-01021. PMID: 31397845; PMCID: PMC6812737.

ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ | RU22TSM00002



ООО «Ново Нордиск»

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 15, офис 41
Тел.: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13
www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com





Журнал для врачей различных специальностей «Эффективная фармакоterapia»

- ✓ Акушерство и гинекология
- ✓ Аллергология и иммунология
- ✓ Гастроэнтерология
- ✓ Дерматовенерология и дерматокосметология
- ✓ Кардиология и ангиология
- ✓ Неврология и психиатрия
- ✓ Онкология и гематология
- ✓ Педиатрия
- ✓ Пульмонология и оториноларингология
- ✓ Ревматология, травматология и ортопедия
- ✓ Урология и нефрология
- ✓ Эндокринология



Журнал для врачей
«Национальная онкологическая программа 2030»



Журнал для организаторов здравоохранения
Hi + Med.
Высокие технологии в медицине

Реклама