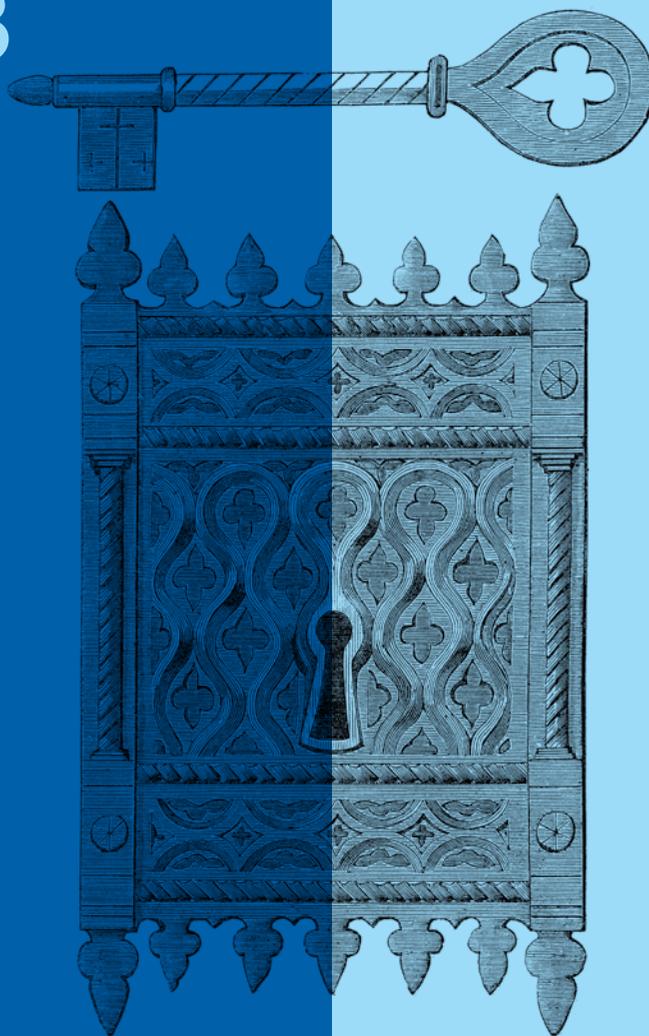


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 31 ТОМ 19
2023

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 4

Внепанкреатические
эффекты
глибенкламида

18

Диабет-модифицирующие
свойства
агонистов рецепторов
глюкагоноподобного
пептида 1

42

Причины
и методы коррекции
андрогенного дефицита
у мужчин

50



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Сиофор® метформин

500 мг · 850 мг · 1000 мг

В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет¹

Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии^{1*}

Благоприятно воздействует на липидный обмен¹



КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ^{1,2} ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ПРЕДИАБЕТЕ¹

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Сиофор® 500 П N013673/01-270122, Сиофор® 850 П N013674/01-020222, Сиофор® 1000 ПС-002180-080621.

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

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

Краткая информация по медицинскому применению. Торговое название: Сиофор®500/850/1000. **Международное непатентованное название:** метформин. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые оболочкой. **Показания к применению (Сиофор®500/850/1000):** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для адекватного контроля концентрации глюкозы в плазме крови при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином; у детей старше 10 лет в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином. **Профилактика сахарного диабета 2 типа** у пациентов с преддиабетом с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или любому из вспомогательных веществ в составе препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, лактоацидоз (в том числе, и в анамнезе); почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина [КК] менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек; дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных или мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств (в том числе ангиография или урография); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе); беременность. **С осторожностью:** детский возраст от 10 до 12 лет; в период грудного вскармливания; у пациентов старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза); у пациентов с почечной недостаточностью (КК 30-59 мл/мин). **Способ применения и дозы.** Взрослые с нормальной функцией почек (КК \geq 90 мл/мин). Монотерапия или в составе комбинированной терапии в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа. Обычная начальная доза составляет 500 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Через каждые 10-15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов определения концентрации глюкозы в плазме крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению количества и уменьшению выраженности нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500 - 2000 мг/сут. Для уменьшения нежелательных реакций со стороны ЖКТ суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000 - 3000 мг/сутки, могут быть переведены на прием другого препарата метформина в дозировке 1000 мг. В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического препарата: необходимо прекратить прием другого препарата и начинать прием препарата Сиофор® в дозе, указанной выше. В комбинации с инсулином. Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема. При необходимости приема метформина в дозе 1700 мг пациенты могут быть переведены на прием препарата метформина в дозировке 850 мг. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего изменения препарата. Применение препарата в особых клинических группах пациентов. Пожилые пациенты. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек (определение концентрации креатинина в плазме крови не менее 2-4 раз в год). Пациенты с нарушенной функцией почек. Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний/факторов риска, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Пациенты с КК 30-44 мл/мин: начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг, разделенная на 2 приема. Для пациентов с КК 45-59 мл/мин максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема, а начальная доза в большинстве случаев – в 2 раза меньше максимальной дозы. Функция почек (определение КК) должна оцениваться до начала терапии метформинем, а затем не реже 1 раза в год. У пациентов с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функцию почек следует контролировать чаще (каждые 3-4 месяца). Если КК ниже 30 мл/мин, прием метформина должен быть немедленно прекращен. Продолжительность лечения. Препарат Сиофор® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие.** Нарушения со стороны нервной системы. Частое: нарушение вкуса (металлический привкус во рту). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти нежелательные реакции часто возникают в начале терапии и в большинстве случаев проходят самопроизвольно. Для предотвращения симптомов дозу препарата рекомендуется распределить на 2-3 приема во время или после основных приемов пищи. Постепенное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны ЖКТ. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень редко: кожные реакции, например, эритема, зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны обмена веществ и питания. Очень редко: лактоацидоз (требует прекращения лечения). Симптомы лактоацидоза – (см. раздел «Особые указания»). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у пациента метаболической анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Очень редко: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Детский возраст. Согласно данным, полученным в ходе постстратификационного применения и результатам контролируемых клинических исследований, при применении метформина в течение 1 года у детей в возрасте 10 – 16 лет характер и выраженность нежелательных реакций сопоставима с таковыми для взрослых. **Условия отпуска:** по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению препаратов Сиофор® 500 П N013673/01-270122, Сиофор® 850 П N013674/01-020222, Сиофор® 1000 ПС-002180-080621. Информация для специалистов здравоохранения.



БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

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

иНГЛТ-2 С ОСОБЫМ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ²

Инвокана® канаглифлозин



Инвокана®
канаглифлозин



Эффективнее других иНГЛТ-2

в улучшении показателей углеводного обмена¹



Инвокана® — первый в России иНГЛТ с

зарегистрированным почечным показанием^{2*}



Показана для снижения риска серьёзных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД²

* у пациентов с СД 2 типа; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа;

СД2 — сахарный диабет 2 типа.

1. Zaccardi F et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Aug;18(8):783–94.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инвокана® ЛП-002977

Реклама

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инвокана®*

Инвокана® (канаглифлозин); РУ – ЛП-002977; **Лекарственная форма** – таблетки, покрытые пленочной оболочкой; **Фармакотерапевтическая группа** – гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Показания:** сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии; в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения риска серьезных неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта). Для снижения риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), двукратного повышения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. **Противопоказания:** гиперчувствительность к канаглифлозину или любому вспомогательному веществу препарата; сахарный диабет 1 типа (СД1); у пациентов, находящихся на диализе; диабетический кетоацидоз (ДКА); печеночная недостаточность тяжелой степени; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (по классификации NYHA); беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** при ДКА в анамнезе; у пациентов с высоким риском ампутации нижних конечностей на фоне терапии канаглифлозином (у пациентов с СД2 и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или наличием не менее 2х факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний); у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет); у пациентов, принимающих гипотензивные препараты или «летящие» диуретики; при артериальной гипотензии в анамнезе. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение канаглифлозина противопоказано в период беременности и грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат Инвокана® следует принимать перорально 1 раз в сутки перед первым приемом пищи. У пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая начальная доза препарата составляет 100 мг 1 раз/сут. С целью дополнительного контроля гликемии доза может быть увеличена до 300 мг/сут. У пациентов с рСКФ от 30 до < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая доза канаглифлозина составляет 100 мг/сут. Если требуется добиться дополнительного контроля гликемии, следует рассмотреть вопрос о добавлении других антигипергликемических препаратов. У пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² прием препарата Инвокана® может быть продолжен в дозе 100 мг/сут у принимавших его ранее пациентов, если же препарат ранее не назначался, то начинать его прием не следует. **Побочное действие.** К частым и очень частым нежелательным реакциям относятся: баланит или баланопостит, инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит и уросепсис описаны в ходе пострегистрационного применения); гипогликемия в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины; запор, жажда, тошнота; полиурия или поллакиурия; вульвовагинальный кандидоз; дислипидемия, повышение гематокрита. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные реакции (см полную инструкцию по медицинскому применению препарата). **Передозировка.** В случае передозировки необходимо проводить обычные поддерживающие мероприятия. **Особые указания.** **Нарушение функции почек.** Эффективность канаглифлозина в отношении гликемического контроля зависит от функции почек; у пациентов с умеренным нарушением функции почек эффективность снижена, а у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, скорее всего, отсутствует (см. раздел «Способ применения и дозы»). **Диабетический кетоацидоз (ДКА):** следует с осторожностью применять препарат Инвокана® у пациентов с ДКА в анамнезе. **Ампутация нижних конечностей:** до начала лечения препаратом Инвокана® следует оценить факторы из анамнеза пациента, которые могут увеличить риск ампутации. **Снижение внутрисосудистого объема:** канаглифлозин обладает мочегонным действием, вызывая осмотический диурез, что может привести к снижению внутрисосудистого объема. **Повышение гематокрита:** следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с повышенным гематокритом. **Некротический фасциит (гангрена Фурье):** сообщения о некротическом фасциите променности, очень редкой, требующей срочного хирургического вмешательства, были выявлены в рамках пострегистрационного наблюдения у пациентов с сахарным диабетом, получающих ингибиторы SGLT2. **Лабораторный анализ мочи:** вследствие механизма действия канаглифлозина, у пациентов, принимающих его, анализ мочи на глюкозу будет давать положительный результат. **Пожилые пациенты (в возрасте ≥ 65 лет):** у пожилых пациентов может быть повышен риск уменьшения объема циркулирующей жидкости, а также выше вероятность проведения терапии диуретиками и снижения функции почек. **Грибковые инфекции половых органов:** отмечались случаи вульвовагинального кандидоза у женщин, а также баланита или баланопостита у мужчин (см. раздел «Побочное действие»). **Инфекция мочевыводящих путей:** у пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей следует рассмотреть временную приостановку приема канаглифлозина. **Сердечная недостаточность:** опыт применения препарата при III функциональном классе по классификации NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) ограничен, а опыт применения канаглифлозина в клинических исследованиях у пациентов с IV функциональным классом по NYHA отсутствует. Данный препарат не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными нарушениями как **непереносимость лактозы**, **тотальный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция**. Препарат не относится к содержащим натрий препаратам. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска:** Отпуск по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58.

*Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции действительна с 12.01.2023 (CCDS 17.0).

**Владелец регистрационного удостоверения/
организация, принимающая претензии потребителей:**

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614,
г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:

Тел.: +7 (495) 755-83-57
Факс: +7 (495) 755-83-58

RU-INV-00144

MERCK

XI ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ЗДОРОВЬЯ

КОНГРЕССНАЯ ПРОГРАММА

- **МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «МЕДИЦИНСКИЙ ПЕТЕРБУРГ»**
- **ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ**
с участием руководителей и специалистов органов здравоохранения, отраслевых министерств и ведомств, представителей ВОЗ в России, ученых, ведущих экспертов, представителей бизнес-сообщества, общественных объединений
- **ПРОГРАММА ОФИЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
 - заседание профильной Комиссии Законодательного Собрания Санкт-Петербурга
 - мероприятия, организуемые органами исполнительной государственной власти
 - открытые заседания отраслевых общественных ассоциаций, союзов
- **ПРОГРАММА ДЕЛОВЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
 - подписание соглашений
 - биржа деловых контактов. Матчмейкинг программа
 - закрытые клубы
 - деловые экскурсии
- **ПРОГРАММА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ (БАЛЛЫ НМО)**
Тематические конференции, круглые столы, сессии, семинары, др.
- **ТОРЖЕСТВЕННАЯ И КУЛЬТУРНАЯ ПРОГРАММА**

ВЫСТАВОЧНАЯ ПРОГРАММА

- **ЗДРАВООХРАНЕНИЕ**
Медицинская техника, изделия медицинского назначения, расходные материалы, услуги
- **ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ**
Фармацевтика, эстетическая и альтернативная медицина, товары для здорового образа жизни
- **МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ И МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ**
- **ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНКУРС ИННОВАЦИОННЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**
- **ПРОГРАММА СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
Общественное пространство «Территория здоровья»

МОЛОДЕЖНАЯ ПРОГРАММА

- **КВАНТОРИУМ «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»**
Комплекс интерактивных мероприятий и активных форм взаимодействия с молодежью для привлечения внимания к работе в научной и практической медицине, формирования навыков и умений инновационной деятельности, пропаганды в молодежной среде здорового образа жизни



Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 31.
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. 2023.
Volume 19. Issue 31.
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)*
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.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)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

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

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHEHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 23 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Клиническая практика

В.В. КИРЕЕВА, Л.Ю. ХАМНУЕВА, Т.В. ЕГОРОВА
Изучение особенностей углеводного обмена у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением в Прибайкалье 8

Клиническая эффективность

И.В. МИСНИКОВА
Метформин как ключевой компонент профилактики развития сахарного диабета 2 типа 12

Т.Е. ЧЕРНЫШОВА, С.Н. СТЯЖКИНА
Глибенкламид: место в современной терапии сахарного диабета 2 типа 18

Лекции для врачей

А.Н. ОРАНСКАЯ
Патология щитовидной железы и беременность 24

Медицинский форум

Путь пациента с сахарным диабетом 2 типа от факторов риска до кардиоренальной катастрофы 34

Опыт и перспективы применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в России 42

Андрогенный дефицит у мужчин: причины и методы коррекции 50

Contents

Clinical Practice

V.V. KIREEVA, L. Yu. KHAMNUEVA, T.V. EGOROVA
Study of the Features of Carbohydrate Metabolism in Women of Reproductive Age with Overweight and Obesity in the Baikal Region

Clinical Efficacy

I.V. MISNIKOVA
Metformin as the Key Component of Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus

T.E. CHERNYSHOVA, S.N. STYAZHKINA
Glibenclamide: the Place in Modern Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus

Clinical Lectures

A.N. ORANSKAYA
Thyroid Disease and Pregnancy

Medical Forum

The Way of Patient with Diabetes Mellitus Type 2 from Risk Factors to Cardiorenal Catastrophe

The Experience and Prospects of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists Use in Russia

Androgen Deficiency in Men: Reasons and Correction Methods



XIII межрегиональная конференция



АЛГОРИТМЫ диагностики и лечения эндокринных заболеваний

16-17 декабря **2023**

здание правительства Москвы

Новый Арбат, 36





¹ Клиническая
больница Иркутского
научного центра
Сибирского отделения
Российской академии
наук

² Иркутский научный
центр Сибирского
отделения Российской
академии наук

³ Иркутский
государственный
медицинский
университет

Изучение особенностей углеводного обмена у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением в Прибайкалье

В.В. Киреева, к.м.н.^{1,2}, Л.Ю. Хамнуева, д.м.н., проф.³, Т.В. Егорова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Виктория Владимировна Киреева, ms.kireevav@mail.ru

Для цитирования: Киреева В.В., Хамнуева Л.Ю., Егорова Т.В. Изучение особенностей углеводного обмена у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением в Прибайкалье. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (31): 8–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-31-8-11

Ожирение – заболевание, характеризующееся тенденцией к неуклонному росту и омоложению. На сегодняшний день каждый третий старше 20 лет имеет избыточную массу тела, а каждый десятый страдает ожирением. В настоящее время ожирение считается неинфекционной пандемией и широко распространено не только в развитых, но и в развивающихся странах. Все больше людей в мире не только страдают от избыточного веса, но и умирают от причин, непосредственно с ним связанных, таких как атеросклероз, нарушение углеводного обмена. Ожирение и избыточная масса тела сопряжены не только с ухудшением качества жизни, но и с проблемами медицинского характера, особенно у женщин репродуктивного возраста.

С учетом многонациональной структуры Прибайкалья нами разработан протокол для изучения углеводного обмена, риска развития сахарного диабета, гормональных и клинко-метаболических особенностей у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением, проживающих в данном регионе. Полученные результаты будут полезны при формировании программ профилактического характера среди населения с учетом региональных особенностей.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, женщина, репродуктивный возраст, сахарный диабет, Прибайкалье

В настоящее время ожирение является одной из ведущих медицинских проблем в мире, в том числе в Российской Федерации. Ожирение встречается как в развитых странах, например в странах Западной Европы и США, так и в развивающихся. При этом в мире отмечается ежегодный прирост числа лиц с ожи-

рением на 1% [1, 2]. Согласно прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. более половины (57,8%) взрослого населения мира будет иметь повышенный индекс массы тела.

В России ожирение приобретает характер пандемии [3, 4]. В ходе эпидемиологического исследо-



вания ЭССЕ-РФ (2012–2014 гг.) зарегистрировано повышение распространенности ожирения с возрастом, при этом увеличивается как индекс массы тела, так и окружность талии. В России встречаемость ожирения среди женщин в возрасте 35–44 лет достигает 24,5%, в возрасте 45–54 лет – 40,9%, в возрасте 55–64 года – 52,1% [5].

Ожирение – хроническое заболевание, при котором в организме избыточно накапливается жировая ткань, что является одним из основных факторов риска развития хронических заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания [6–8]. Увеличение количества жира в организме приводит к дисфункции жировой ткани, а в последующем – к ее биомеханическому воздействию на окружающие ткани и развитию психосоциальных и метаболических нарушений [9].

Доказано, что ожирение ассоциируется с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, а также преждевременной смерти [10]. Риск сердечно-сосудистой смерти у лиц с избыточной массой тела или ожирением повышен на 50% [10]. У больных ожирением в два – два с половиной раза чаще развивается сахарный диабет 2 типа, в семь раз чаще – инсульт головного мозга [11]. Установлено также, что ожирение входит в четверку факторов риска смерти при сахарном диабете, хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваниях наряду с гиперхолестеринемией, высоким артериальным давлением и гипергликемией [12].

Женщин с ожирением на 8–9% больше, чем мужчин [13].

Избыточный вес и ожирение неблагоприятно влияют на женскую репродуктивную систему и зачастую приводят к бесплодию, преждевременным родам, выкидышам, недоношенности, мертворождению, врожденным аномалиям, повышению риска родоразрешения путем кесарева сечения, сокращению продолжительности грудного вскармливания, а также развитию депрессии [14]. Влияние ожирения на репродуктивную способность женщины реализуется через функциональные изменения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. У женщин с избыточной массой тела и ожирением повышается уровень инсулина, который стимулирует синтез андрогенов, ароматизирующихся в эстрогены, что в свою очередь влияет на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и производство гонадотропинов [12]. Все вышеперечисленное приводит к овulatory и менструальной дисфункции. Будучи фактором риска развития кардиометаболических нарушений, ожирение у женщин репродуктивного возраста ассоциируется с повышенным риском развития рака эндометрия и молочной железы, а также с плохой выживаемостью при раке яичников [15–17].

Россия – одно из самых многонациональных государств. При этом 9% населения относятся к различным типам монголоидной расы или смешанной расе – европеоидной и монголоидной.

В азиатской и европейской когортах выявлены этнические особенности в отношении распространенности сахарного диабета, ожирения, избыточной массы тела, а также других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, у бурят ишемическая болезнь сердца развивается при сочетании СД с дислипидемией, отягощенной наследственностью, у русских – при сочетании сахарного диабета с дислипидемией и артериальной гипертензией. При этом у первых дислипидемия играет меньшую роль, а отягощенная наследственность и избыточная масса тела или ожирение – большую [18].

Увеличение в последние годы распространенности ожирения в странах с азиатским населением обусловлено несбалансированностью питания и низкой физической активностью. В азиатской когорте меньшая масса скелетных мышц и более высокая масса жира встречаются при том же или более низком значении индекса массы тела по сравнению с европейской когортой. Именно поэтому был выделен фенотип, который сочетает низкую мышечную массу, высокий уровень жира и нормальный индекс массы тела. К особенностям этого фенотипа относится избыточное накопление жира в печени и брюшной полости, что связано с повышенной склонностью к развитию сердечно-сосудистых событий, включая инсульт, инфаркт миокарда и заболевания периферических артерий, а также с обменными нарушениями, такими как сахарный диабет 2 типа, то есть с кардиометаболическим риском и ухудшением прогноза по заболеваемости и смерти [19–26]. В Кыргызстане также были выявлены этнические различия в распространенности нарушений жирового обмена. Так, в русской популяции зарегистрирована большая частота встречаемости ожирения, в том числе абдоминального, чем у коренного населения [27].

Более высокий кардиометаболический риск у азиатов привел к изменению критериев диагностики избыточной массы тела и ожирения в данной популяции [21–26]. Для нее прогностическое значение окружности талии в отношении наличия метаболического синдрома выше, чем значение индекса массы тела. Однако учет окружности талии без измерения роста может иметь ограничения в прогнозировании риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у низкорослых и высоких групп населения.

Показано, что содержание жира в организме при одинаковом индексе массы тела может варьироваться в разных этнических группах Азии, однако в целом при одинаковом индексе массы тела кардиометаболический риск у азиатов выше, чем у неазиатов. Поэтому для диагностики избыточной массы тела или ожирения в азиат-



ских группах используется антропометрический индекс [21, 22].

У народов Прибайкалья были изучены генетические, метаболические и клинические особенности сахарного диабета. Для бурят, больных сахарным диабетом, характерны гипополипериоксидация и активация антиоксидантной защиты. В данной когорте частота предрасполагающих гаплотипов оказалась в два с половиной раза ниже, а частота протективных гаплотипов – выше, чем у европеоидов [28].

Формирование сахарного диабета – длительный процесс, состоящий из нескольких этапов. Своевременное вмешательство на ранних стадиях предотвращает и замедляет прогрессирование этой многогранной патологии. Конверсия нарушения толерантности к глюкозе зависит от наличия факторов риска, в том числе генетических, социального статуса и образа жизни. Следовательно, изучение скрининг-методов прогнозирования нарушений углеводного обмена и их применение являются приоритетом в первичной профилактике сахарного диабета. Особенно это касается лиц с избыточной массой тела и ожирением, количество которых увеличивается во всех странах независимо от их индустриального развития.

Все вышеперечисленное стало предпосылкой для разработки протокола поискового научного исследования по теме «Изучение особенностей

углеводного обмена у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением с выделением наиболее информативных показателей риска развития сахарного диабета» с оценкой углеводного обмена, риска развития сахарного диабета, гормональных и клинко-метаболических особенностей. Работа запланирована в рамках государственного задания FUEZ-2023-0001 на выполнение поискового научного исследования в период 2023–2025 гг. в Клинической больнице Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук. Протокол одобрен комитетом по биомедицинской этике Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук (выписка из протокола от 27.02.2023 № 75).

Разработка программы для оценки риска развития сахарного диабета с выделением наиболее информативных показателей нарушения углеводного обмена, гормональных и клинко-метаболических особенностей у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением, проживающих в Прибайкалье, будет полезна при формировании программ профилактического характера в регионе с неоднородным по национальному составу населением, а также поможет в изучении распространенности и прогнозировании течения заболевания. 🌐

Литература

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Fan K., Lv F., Li H., et al. Trends in obesity and severe obesity prevalence in the United States from 1999 to 2018. *Am. J. Hum. Biol.* 2023; 35 (5): e23855.
3. Канорский С.Г. COVID-19 и ожирение: что известно об особенностях патогенеза и лечения? *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021; 2 (1): 17–23.
4. Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Deev A.D., et al. Overweight and obesity in the russian population: prevalence in adults and association with socioeconomic parameters and cardiovascular risk factors. *Obes. Facts.* 2019; 12 (1): 103–114.
5. Ефремова Ю.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии.* 2017; 14 (1): 6–11.
6. Csige I., Ujvárosy D., Szabó Z., et al. The impact of obesity on the cardiovascular system. *J. Diabetes Res.* 2018; 2018: 3407306.
7. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association *Circulation.* 2021; 143 (21): e984–e1010.
8. Malone J.I., Hansen B.C. Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite? *Pediatr. Diabetes.* 2019; 20 (1): 5–9.
9. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2021; 320 (3): C375–C391.
10. Colpani V., Baena C.P., Jaspers L., et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2018; 33 (9): 831–845.
11. Dwivedi A.K., Dubey P., Cistola D.P., et al. Association between obesity and cardiovascular outcomes: updated evidence from meta-analysis studies. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020; 22 (4): 25.
12. Piché M.E., Tchernof A., Després J.P. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ. Res.* 2020; 126 (11): 1477–1500.
13. World Health Organisation. Prevalence of obesity among adults, BMI ≥ 30 , – standardized // <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A900A?lang=en>.



14. Marinelli S., Napolitano G., Straccamore M., Basile G. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. *Acta Biomed.* 2022; 93 (4): e2022278.
15. Avgerinos K.I., Spyrou N., Mantzoros C.S., Dalamaga M. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* 2019; 92: 121–135.
16. Crosbie E.J., Kitson S.J., McAlpine J.N., Mukhopadhyay A. Endometrial cancer. *Lancet.* 2022; 399 (10333): 1412–1428.
17. Brown K.A. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021; 17 (6): 350–363.
18. Киреева В.В., Орлова Г.М., Верлан Н.В. и др. Прогностическая роль факторов риска ишемической болезни сердца в разных этнических группах Прибайкалья. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2009; 7: 34–36.
19. Misra A., Jayawardena R., Anoop S. Obesity in South Asia: phenotype, morbidities, and mitigation. *Curr. Obes. Rep.* 2019; 8 (1): 43–52.
20. Cheng L., Yan W., Zhu L., et al. Comparative analysis of IDF, ATPIII and CDS in the diagnosis of metabolic syndrome among adult inhabitants in Jiangxi Province, China. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189046.
21. Tham K.W., Ghani R.A., Cua S.C., et al. Obesity in South and Southeast Asia – a new consensus on care and management. *Obes. Rev.* 2023; 24 (2): e13520.
22. Bazargaliyev Y., Makashova M., Kudabayeva Kh., Kosmuratova R. Epidemiology of genes associated with obesity in asian population. Literature review. *Georgian Med. News.* 2023; (335): 104–110.
23. Nam G.E., Park H.S. Perspective on diagnostic criteria for obesity and abdominal obesity in Korean adults. *J. Obes. Metab. Syndr.* 2018; 27 (3): 134–142.
24. Jayawardena R., Sooriyaarachchi P., Misra A. Abdominal obesity and metabolic syndrome in South Asians: prevention and management. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2021; 16 (6): 339–349.
25. Deshpande A., Shah N.S., Kandula N.R. Obesity and cardiovascular risk among South Asian americans. *Curr. Cardiovasc. Risk. Rep.* 2023; 17 (3): 73–82.
26. Williams R., Periasamy M. Genetic and environmental factors contributing to visceral adiposity in Asian populations. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2020; 35 (4): 681–695.
27. Джумагулова А.С., Полупанов А.Г., Халматов А.Н. и др. Гендерные и этнические особенности распространенности ожирения среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской Республики (по данным исследования «Интерэпид»). *Кардиологический вестник.* 2019; 14 (2): 61–66.
28. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П. и др. Этнические аспекты сахарного диабета у народов Прибайкалья. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2008; 1: 16–20.

Study of the Features of Carbohydrate Metabolism in Women of Reproductive Age with Overweight and Obesity in the Baikal Region

V.V. Kireeva, PhD^{1,2}, L.Yu. Khamnueva, MD, PhD, Prof.³, T.V. Egorova, PhD¹

¹ Clinical Hospital of the Institute of Scientific Centers of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

² Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

³ Irkutsk State Medical University

Contact person: Viktoriya V. Kireeva, ms.kireevav@mail.ru

Obesity is a disease characterized by a tendency to a steady increase and rejuvenation of this diagnosis. Today, every third person over the age of 20 is overweight, and every 10 is obese. Currently, obesity is considered a real non-communicable pandemic and is widespread not only in developed, but also in developing countries. More and more people in the world suffer from overweight and die from causes directly related to this, such as the consequences of atherosclerosis, carbohydrate metabolism disorders. Obesity and overweight are associated not only with a deterioration in the quality of life, but also create medical difficulties, especially for women of reproductive age.

Taking into account the multinational structure of the Baikal region, a protocol has been developed to study carbohydrate metabolism, the risk of developing diabetes mellitus, hormonal, clinical and metabolic characteristics in women of reproductive age with overweight and obesity living in the Baikal region. The results obtained will be useful in the formation of preventive programs among the population, taking into account regional characteristics.

Key words: obesity, overweight, woman, reproductive age, diabetes mellitus, Baikal region



Метформин как ключевой компонент профилактики развития сахарного диабета 2 типа

И.В. Мисникова, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Мисникова И.В. Метформин как ключевой компонент профилактики развития сахарного диабета 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (31): 12–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-31-12-17

Преиабет значительно повышает риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа, а также сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, у лиц с преиабетом чаще, чем в популяции, встречаются другие компоненты метаболического синдрома. Поэтому необходим комплексный подход, обеспечивающий влияние на патогенетическую основу развития метаболического синдрома и СД 2 типа. Метформин улучшает чувствительность клеток к инсулину и снижает гиперинсулинемию, а следовательно, способствует уменьшению риска развития СД 2 типа у лиц с преиабетом. В настоящее время широко изучаются плейотропные эффекты метформина. Метформин действует на ключевые механизмы старения, замедляя его на клеточном уровне. Снижение риска возникновения СД 2 типа, потенциальное кардиопротективное действие, возможная роль в снижении риска развития некоторых видов рака, а также системного воспаления, позитивное влияние на состав кишечной микробиоты делают метформин ключевым компонентом профилактики метаболических нарушений при преиабете.

Ключевые слова: преиабет, метформин, сенесцентные клетки, микробиота кишечника

Сахарный диабет (СД) 2 типа является серьезным социально значимым заболеванием, что обусловлено его высокой распространенностью и повышенными рисками инвалидизации и ранней смерти пациентов. В настоящее время по существу он приравнен к кардиоренальному синдрому, так как у большинства пациентов с СД 2 типа развивается сердечно-сосудистая и почечная патология.

К сожалению, пока не удается сдерживать темпы заболеваемости СД 2 типа. Эксперты Международной диабетической федерации делают неутешительные прогнозы на будущее. Если сейчас, согласно расчетам, в мире сахарным диабетом болеют около 537 млн (10,5% взрослого населения), при этом более 90% из них – СД 2 типа, то к 2045 г. их число увеличится до 732 млн (12,2% взрослого населения) [1]. Такая высокая распространенность обусловлена большим числом лиц с ожирением, которое предрасполагает к развитию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, что уже само по себе является основой развития метаболического синдрома, помимо СД 2 типа повышает риск развития артериальной гипертензии, дислипидемии и гиперурикемии.

Нарушения углеводного обмена в большинстве случаев проходят стадию преиабета. Эпидемиологические данные убеждают, что у большинства лиц с преиабетом развивается СД 2 типа [2]. Однако эта стадия уникальна тем, что именно на ней процесс прогрессирования нарушений метаболизма можно остановить или существенно замедлить. Что это может значить для конкретного пациента? Возможно, активная профилактическая стратегия защитит его от инфаркта миокарда, инсульта, развития слепоты или потери нижней конечности. Это дает шанс прожить более полноценную, активную жизнь без необходимости в сложной многокомпонентной сахароснижающей терапии, включая инсулин. К сожалению, этим шансом удастся воспользоваться далеко не всем.

Для успешной реализации программы профилактики развития СД 2 типа у лиц с преиабетом необходимо соблюдение двух условий:

- 1) активный скрининг на ранние нарушения углеводного обмена (РНУО);
- 2) эффективная стратегия предотвращения развития СД 2 типа.



К сожалению, довольно часто при выявлении РНУО даются рекомендации общего характера, касающиеся соблюдения определенной диеты и расширения физической активности. Иногда врач даже успокаивает пациента, говоря, что по результатам анализов у него нет СД 2 типа, а есть незначительное повышение уровня глюкозы в крови относительно нормальных значений. В этом случае уникальная возможность не допустить развития СД 2 типа будет упущена, и через три-четыре года, а может и раньше, может быть установлен диагноз СД 2 типа. Более того, накапливается все больше свидетельств того, что граница по уровню гликемии между предиабетом и СД 2 типа достаточно произвольная, так как не является отправной точкой для развития поздних осложнений [3]. Известно, что риск развития микро- и макрососудистых осложнений начинает повышаться уже на стадии РНУО, образуя континуум сосудистых поражений [4]. Кроме того, обычно уже на стадии предиабета отмечаются и другие компоненты метаболического синдрома, включая висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, малоградиентное системное воспаление. Поэтому активная тактика, включая медикаментозные вмешательства, необходима уже на стадии предиабета для предупреждения развития не только СД 2 типа, но и других хронических заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма. Эффективность вмешательства по предотвращению возникновения СД 2 типа и снижению сердечно-сосудистых рисков определяется выбором правильной тактики ведения конкретного пациента на основании знаний патогенеза РНУО.

Факторы риска метаболических нарушений

Метаболический синдром и нарушения углеводного обмена развиваются в результате сочетания неправильного образа жизни, включая нерациональное питание и низкий уровень физической активности, воздействия негативных факторов окружающей среды и генетической обусловленности. Высокая калорийность рациона, недостаток пищевых волокон [5], высокая степень предварительной обработки пищи [6], высокий процент трансжиров и свободных сахаров в продуктах являются основными факторами питания, предрасполагающими к развитию СД 2 типа. Низкий уровень физической активности и значительное время, проведенное сидя, также повышают риск возникновения СД 2 типа [7]. Ухудшение качества и уменьшение количества ночного сна (менее шести часов) являются факторами, которые повышают риск развития ожирения и СД 2 типа, однако часто не принимаются во внимание при разработке программ по профилактике СД 2 типа [8]. Важный вклад в развитие нарушений метаболизма, в частности СД 2 типа, вносят психологические факторы, такие как депрессия, тревога и хронический стресс, нарушение функций, имеющих решающее значение для выживания. У лиц, находящихся в состоянии хронического стресса, отмечается нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, что

приводит к повышенному выбросу глюкокортикостероидов и катехоламинов. Повышенная секреция глюкокортикостероидов влияет на метаболизм глюкозы, стимулируя глюконеогенез в печени, подавляя поглощение глюкозы адипоцитами и скелетными мышцами, стимулируя липолиз в адипоцитах, подавляя секрецию инсулина, повышая инсулинорезистентность и выраженность системного воспаления [9]. Эти изменения также способствуют развитию СД 2 типа. Метаболические нарушения развиваются задолго до манифестации СД 2 типа и, как правило, обусловлены увеличением массы висцерального жира, развитием инсулинорезистентности. Снижение чувствительности клеток к инсулину вызывает повышенную секрецию инсулина для поддержания уровня глюкозы в крови на уровне, близком к нормальному, несмотря на одновременное прогрессирующее снижение функции β -клеток поджелудочной железы. При присоединении к инсулинорезистентности и гиперинсулинемии дисфункции β -клеток поджелудочной железы гликемия повышается сначала до уровня, характерного для РНУО, затем изменения прогрессируют и манифестирует СД 2 типа.

Предиабет и клеточное старение

Уже на стадии предиабета запускается механизм ускоренного старения. Клеточное старение представляет собой четко определенный приобретенный фенотип, характеризующийся длительной остановкой клеточного роста, экспрессией антипролиферативных молекул и активацией сигнальных путей, чувствительных к повреждению, – так называемый секреторный фенотип, связанный со старением (СФСС) [10]. Клеточное старение наиболее известно как внутритканевый клеточный механизм предотвращения неопластической трансформации, в том числе за счет усиления местного противоопухолевого иммунитета. Таким образом, клеточное старение приносит определенную пользу организму. Однако избыточное накопление сенесцентных клеток с возрастом оказывает токсичное действие на организм, проявляющееся в сниженной способности восстанавливаться после повреждений и повышенной восприимчивости к некоторым возрастным заболеваниям. Старение клеток происходит неравномерно, наибольший пул стареющих клеток отмечен среди Т-клеток, β -клеток, а также клеток жировой ткани и почек. Обилие стареющих клеток увеличивается не только с возрастом, но и при стресс-индуцированном преждевременном старении. К стрессовым факторам, провоцирующим появление сенесцентных клеток, относят окислительный стресс, метаболическую дисфункцию, эпигенетические изменения, радиацию, стресс эндоплазматического ретикулума. Появление сенесцентных клеток в жировой ткани характеризуется усилением ее дисфункции, нарастанием воспаления, снижением чувствительности к инсулину и накоплением липидов. Накопление стареющих клеток и секреция провоспалительных факторов в эндотелии сосудов могут приводить



к изменению вазодилатации, хроническому воспалительному ответу и патологическому ремоделированию внеклеточного матрикса, что вызывает эндотелиальную дисфункцию и развитие возрастных заболеваний [11].

Этиология и патогенез ранних нарушений углеводного обмена

Эффективная программа профилактики развития СД 2 типа и прогрессирования других метаболических нарушений у лиц с предиабетом должна быть построена на глубоком знании этиологии и патогенеза различных вариантов РНУО. В настоящее время выделяют следующие РНУО:

- нарушенная гликемия натощак (НГН) – повышение уровня глюкозы натощак выше нормальных значений, но ниже характерных для СД 2 типа;
- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышение уровня глюкозы через два часа после нагрузки 75 г глюкозы.

Некоторые авторы также выделяют сочетание НТГ и НГН. Данное нарушение характеризуется повышением гликемии натощак и глюкозы во второй точке при проведении перорального глюкозотолерантного теста. Согласно современной классификации, сочетание НТГ и НГН выносится в диагноз как НТГ [12]. Патогенез НТГ и НГН несколько различен, что очень важно при выборе стратегии и тактики профилактики развития СД 2 типа. НГН характеризуется снижением чувствительности к инсулину печени, гиперпродукцией глюкозы печенью в ночные часы, дисфункцией β -клеток и/или малой массой β -клеток, изменением секреции глюкагоноподобного пептида 1 и неадекватным повышением секреции глюкагона. Для НТГ свойственны снижение чувствительности к инсулину периферических тканей, прогрессирующая утрата функции β -клетками, снижение секреции глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида и неадекватное повышение секреции глюкагона. При этом сохраняется чувствительность к инсулину на уровне печени [13]. Сочетание НТГ и НГН является серьезным дефектом чувствительности к инсулину как на уровне периферических тканей, так и на уровне печени (гепатоциты). Лучшее понимание этиологии и патофизиологии предиабета может дать основу для разработки индивидуальных стратегий профилактики развития СД 2 типа.

В нескольких исследованиях изучались механизмы и потенциальные этиологические факторы, ведущие к развитию различных вариантов РНУО.

Обнаружены следующие особенности этиологии НТГ и НГН.

Так, НГН преимущественно связана:

- с генетическими факторами;
- курением (изменение состава тела, нарушение как секреции инсулина, так и чувствительности к инсулину из-за повреждения, вызванного активными формами кислорода, нарушение липидного обмена);
- мужским полом.

НТГ в большей степени ассоциирована:

- с гиподинамией, которая способствует нарушению утилизации глюкозы периферическими тканями;
- нездоровым питанием;
- невысоким ростом (невысокий рост ассоциирован с малым весом при рождении).

Модификация образа жизни

Основой профилактики возникновения СД 2 типа является изменение образа жизни.

В ряде исследований подтверждено значимое снижение риска развития СД 2 типа при кардинальном изменении питания и увеличении физической активности. Вместе с тем эффективность подобных вмешательств отмечена не у всех лиц с РНУО. Согласно результатам исследования, проведенного в Японии, вследствие интенсивной модификации образа жизни снижение риска развития СД 2 типа на 68% было отмечено только в группе НТГ [14]. В группе НГН риск возникновения СД 2 типа на фоне данного вмешательства не снизился. Это диктует необходимость поиска дополнительных эффективных профилактических средств у пациентов с НГН. Не секрет, что кардинальное изменение пищевых предпочтений, расширение физической активности трудно провести у достаточно большой части лиц с РНУО. Это требует материальных и временных затрат, а главное – стойкой мотивации со стороны пациента.

Метформин

В настоящее время важнейшим компонентом профилактики развития СД 2 типа является медикаментозная терапия. Она позволяет предотвратить или отсрочить развитие СД 2 типа. Единственным препаратом, который включен в большинство национальных и международных алгоритмов по профилактике СД 2 типа, является метформин. Препаратом первой линии терапии СД 2 типа он стал благодаря высокой эффективности и хорошему профилю безопасности, в частности низкому риску гипогликемий, подтвержденных надежными долгосрочными наблюдениями, кардиопротективному действию, синергетическим эффектам при комбинировании с другими сахароснижающими препаратами, низкой стоимости и широкой доступности [15].

Целый ряд исследований подтвердил эффективность метформина в предотвращении или замедлении развития СД 2 типа у лиц с РНУО. Метформин снижал трехлетний риск развития диабета на 31% в рандомизированной фазе Программы профилактики диабета (Diabetes Prevention Program – DPP) [16]. При этом наибольшую эффективность данный препарат продемонстрировал у лиц с НТГ более молодого возраста. Протективный эффект метформина в отношении развития СД 2 типа сохранялся и по завершении DPP в эпидемиологическом наблюдательном исследовании DPPOS. Он отмечен через десять и 15 лет, а также через 22 года. В обеих группах также фиксировалась долгосрочная потеря массы



тела. Анализ подгрупп исследований DPP/DPPOS продемонстрировал более выраженный протективный эффект метформина у женщин с гестационным сахарным диабетом в анамнезе и большее снижение уровня кальция в коронарных артериях у мужчин, что может свидетельствовать о кардиопротективном действии препарата [17].

На клеточном уровне эффект метформина опосредован активацией аденозинмонофосфата (АМФ) активируемой протеинкиназы (АМПК) за счет блокады митохондриальной дыхательной цепи, что приводит к увеличению соотношения аденозинмонофосфат/аденозинтрифосфат (АТФ). АМПК признана ключевым регулятором энергетического баланса как на клеточном уровне, так и на уровне всего организма [18]. АМПК является своеобразным переключателем для перехода клеток из анаболического состояния (потребление энергии) в катаболическое (производство энергии), что приводит к восстановлению энергетического баланса клетки. Основным сахароснижающим механизмом действия метформина заключается в подавлении избыточной продукции глюкозы в печени через влияние на митохондрии в гепатоцитах. Метформин ингибирует комплекс I митохондриальной дыхательной цепи, что способствует умеренному снижению синтеза АТФ за счет митохондриального окислительного фосфорилирования и увеличению соотношения АМФ/АТФ в гепатоцитах. Снижения клеточного энергетического заряда достаточно, чтобы уменьшить глюконеогенез в печени, так как глюконеогенез является затратным процессом в плане расходования АТФ. Кроме того, умеренное повышение внутриклеточного уровня АМФ, вызванное приемом метформина, приводит к ингибированию регулируемых АМФ ферментов, участвующих в печеночном глюконеогенезе (фруктозо-1,6-бисфосфатазы и аденилатциклазы), что способствует снижению продукции глюкозы в печени и активации клеточного датчика энергии АМПК.

Исходя из указанных механизмов действия, назначение метформина патогенетически оправданно при предиабете, особенно у пациентов с НГН и сочетанием НГН и НТГ, у которых наблюдается избыточная продукция глюкозы печенью в ночные часы и обычные мероприятия по изменению образа жизни могут оказаться недостаточно эффективными.

Помимо доказательства сахароснижающего действия накоплен огромный экспериментальный и достаточный клинический материал, свидетельствующий о плейотропных свойствах метформина. В ряде крупномасштабных обсервационных и когортных исследований продемонстрировано, что метформин связан со снижением риска развития некоторых видов рака. Противоопухолевый эффект метформина может быть опосредован его ролью в активации АМПК, которая в свою очередь ингибирует мишень рапамицина. Метформин может снижать риск развития рака независимо от активации от АМПК – за счет уменьшения гиперинсулинемии, уровня инсулиноподобного фактора роста 1, лептина, увеличе-

ния уровня адипонектина, изменяя вклад этих факторов в онкогенез [19].

Большой интерес представляют исследования последних лет, направленные на оценку влияния метформина на сенесцентные клетки, что потенциально делает его препаратом, препятствующим клеточному старению. С учетом большого вклада сенесцентных клеток в развитие хронических заболеваний и ускорение старения идет активный поиск препаратов сенотерапевтического действия.

Сенотерапевтические средства, направленные на замедление процесса старения, можно разделить на две категории: сенолитики и сеноморфики. Сенолитики индуцируют апоптоз и избирательно уничтожают стареющие клетки, тогда как сеноморфики модулируют секрецию СФСС стареющими клетками, тем самым улучшая клеточные функции. Метформин оказывает сеноморфное воздействие, о чем свидетельствует его способность подавлять секрецию сенесцентных клеток в фибробластах [20], бронхиально-альвеолярных эпителиальных клетках [21] и эпителиальных клетках хрусталика [22]. Метформин защищает эндотелий в моделях старения, индуцированного высоким содержанием глюкозы [23]. В экспериментальной модели на животных метформин предотвращал старение сосудов, а также уменьшал накопление связанных со старением секреторных факторов в сосудистой стенке [24].

Шестилетнее рандомизированное клиническое исследование TAME, охватившее 14 ведущих исследовательских институтов США и более 3000 человек в возрасте от 65 до 79 лет, должно помочь определить место метформина в защите от старения и развития хронических заболеваний, с ним связанных.

В последние годы появляется все больше доказательств, что метформин активно действует и в других органах, в том числе в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). С одной стороны, это способствует лучшему пониманию механизма сахароснижающего действия препарата, с другой – объясняет целую серию его плейотропных эффектов. Оказалось, что ЖКТ играет важную роль в гипогликемизирующем действии метформина. Уже стало привычным рассматривать ЖКТ как эндокринный орган, играющий важнейшую роль в метаболизме. Именно в ЖКТ происходят процессы абсорбции ингредиентов пищи, которые зависят от ферментных систем и наличия достаточного количества клеточных транспортеров. В настоящее время кишечная микробиота рассматривается как самостоятельный орган, во многом определяющий метаболическое здоровье. Метформин действует на клетки кишечника, а также на состав кишечной микробиоты. Концентрация метформина в кишечнике до 300 раз выше, чем в плазме крови и других тканях. Метформин снижает абсорбцию глюкозы в кишечнике за счет уменьшения количества уровня натрий-глюкозных транспортеров 1 на апикальной мембране энтероцитов в тощей кишке, что может обуславливать определенное влияние на постпрандиальную гликемию [25].



Отдельного внимания заслуживает эффект метформина на кишечную микробиоту. На сегодняшний день в эксперименте на животных моделях и в некоторых клинических исследованиях раскрыты потенциальные механизмы влияния метформина на микробиом кишечника, включая регуляцию метаболизма глюкозы, увеличение содержания короткоцепочечных жирных кислот, усиление проницаемости кишечника для липополисахаридов, модулирование иммунного ответа и взаимодействие с желчными кислотами [26]. Изменение проницаемости кишечной стенки для микробных метаболитов, наблюдаемое на фоне приема метформина, может быть причиной снижения выраженности системного воспаления [27].

В то же время метаболиты, продуцируемые кишечной микробиотой, способны влиять на эффективность лечения метформином и обуславливать межличностную вариабельность его сахароснижающего действия. Было обнаружено различие в уровне микробного метаболита имидазола пропионата у пациентов, принимавших метформин. Высокий уровень имидазола пропионата был ассоциирован с гипергликемией, низкий уровень – с более низкими показателями глюкозы в крови [28]. Имидазол пропионат ингибирует передачу сигналов АМРК в печени посредством р38γ-зависимого механизма и, возможно, препятствует действию метформина.

Кишечная микробиота все чаще признается потенциальным медиатором желудочно-кишечных побочных эффектов метформина. Распространенные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта после приема метформина были связаны с уровнем газов, продуцируемых микробиотой кишечника. Исследование, в котором сравнивался профиль микробиоты кишечника у пациентов, толерантных к метформину и не переносящих его, показало, что изменение в составе микробиоты кишечника может быть причиной непереносимости препарата. Использование модуляторов микробиоты, включая пробиотические, пребиотические и симбиотические добавки, способно улучшить переносимость метформина.

Литература

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., et al. Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022; 183: 109119.
2. Beulens J., Rutters F., Ryden L., et al. Risk and management of pre-diabetes. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019; 26 (2 Suppl.): 47–54.
3. Ghannam N., Alahmed S., Aldahash R., et al. Addressing the continuum of dysglycaemia and vascular complications in prediabetes and type 2 diabetes: need for early and intensive treatment. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2023; 16: 105–115.
4. Alvarez S., Coffey R., Algotar A.M. *Prediabetes.* 2022.
5. Mathers J.C. Dietary fibre and health: the story so far. *Proc. Nutr. Soc.* 2023; 82 (2): 120–129.
6. Delpino F.M., Figueiredo L.M., Bielemann R.M., et al. Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int. J. Epidemiol.* 2022; 51 (4): 1120–1141.
7. Patterson R., McNamara E., Tainio M., et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2018; 33 (9): 811–829.
8. Antza C., Kostopoulos G., Mostafa S., et al. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *J. Endocrinol.* 2021; 252 (2): 125–141.
9. Sharma V.K., Singh T.G. Chronic stress and diabetes mellitus: interwoven pathologies. *Curr. Diabetes Rev.* 2020; 16 (6): 546–556.

Недавно были получены данные о положительном влиянии метформина на течение еще одного широко распространенного хронического заболевания, а именно остеоартроза. Метформин может быть эффективен в отношении предотвращения или отсрочки его развития. В ряде исследований на фоне терапии метформином ослабевала дегенерация хряща. Толщина кальцифицированного хряща уменьшилась, а толщина гиалинового хряща увеличилась, возросла экспрессия коллагена II [29].

Согласно Алгоритмам специализированной помощи пациентам с сахарным диабетом, применение метформина может быть рассмотрено у лиц с предиабетом, особенно моложе 60 лет, лиц с индексом массы тела 35 кг/м² и более, у женщин с гестационным сахарным диабетом в анамнезе.

Метформин назначается в дозе 500–850 мг два раза в сутки, метформин с пролонгированным высвобождением – в дозе 500–750 мг по две таблетки один раз в день (в зависимости от переносимости).

Длительность медикаментозной терапии определяется индивидуально. При длительном приеме следует учитывать возможность развития дефицита витамина В₁₂.

Заключение

Очевидно, что роль метформина в лечении пациентов с предиабетом выходит далеко за рамки коррекции гликемии. Улучшение чувствительности к инсулину, снижение гиперинсулинемии, умеренное улучшение липидного профиля, уменьшение выраженности системного воспаления, антитромботический и антиатеросклеротический эффекты обеспечивают кардиопротективный потенциал метформина. Возможная роль в снижении риска развития некоторых видов рака, возрастных дегенеративных заболеваний суставов и защите от клеточного старения, которому в большей степени подвержены лица с РНУО, делает метформин (Сиофор) ключевым компонентом профилактики метаболических нарушений.



10. He S., Sharpless N.E. Senescence in health and disease. *Cell*. 2017; 169 (6): 1000–1011.
11. Ya J., Kadir R.R.A., Bayraktutan U. Delay of endothelial cell senescence protects cerebral barrier against age-related dysfunction: role of senolytics and senomorphics. *Tissue Barriers*. 2023; 11 (3): 2103353.
12. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023.
13. Faerch K., Borch-Johnsen K., Holst J.J., Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia*. 2009; 52 (9): 1714–1723.
14. Saito T., Watanabe M., Nishida J., et al. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171 (15): 1352–1360.
15. Flory J., Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 2019; 321 (19): 1926–1927.
16. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (6): 393–403.
17. Hostalek U., Campbell I. Metformin for diabetes prevention: update of the evidence base. *Curr. Med. Res. Opin.* 2021; 37 (10): 1705–1717.
18. Новикова Д.С., Гарабаджиу А.В., Мелино Дж. и др. AMPK: структура, функции и участие в патологических процессах. *Обзор. Биохимия*. 2015; 80 (2): 163–183.
19. Mallik R., Chowdhury T.A. Metformin in cancer. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 143: 409–419.
20. Moiseeva O., Deschenes-Simard X., St-Germain E., et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF- κ B activation. *Aging Cell*. 2013; 12 (3): 489–498.
21. Hansel C., Barr S., Schemann A.V., et al. Metformin protects against radiation-induced acute effects by limiting senescence of bronchial-epithelial cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (13): 7064.
22. Chen M., Fu Y., Wang X., et al. Metformin protects lens epithelial cells against senescence in a naturally aged mouse model. *Cell Death Discov.* 2022; 8 (1): 8.
23. Zhang E., Guo Q., Gao H., et al. Metformin and resveratrol inhibited high glucose-induced metabolic memory of endothelial senescence through SIRT1/p300/p53/p21 pathway. *PLoS One*. 2015; 10 (12): e0143814.
24. Tai S., Sun J., Zhou Y., et al. Metformin suppresses vascular smooth muscle cell senescence by promoting autophagic flux. *J. Adv. Res.* 2022; 41: 205–218.
25. Zubiaga L., Briand O., Auger F., et al. Oral metformin transiently lowers post-prandial glucose response by reducing the apical expression of sodium-glucose co-transporter 1 in enterocytes. *iScience*. 2023; 26 (4): 106057.
26. Lee C.B., Chae S.U., Jo S.J., et al. The relationship between the gut microbiome and metformin as a key for treating type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (7): 3566.
27. Adeshirlarijaney A., Zou J., Tran H.Q., et al. Amelioration of metabolic syndrome by metformin associates with reduced indices of low-grade inflammation independently of the gut microbiota. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019; 317 (6): E1121–E1130.
28. Koh A., Mannerås-Holm L., Yunn N.O., et al. Microbial imidazole propionate affects responses to metformin through p38 γ -dependent inhibitory AMPK phosphorylation. *Cell Metab.* 2020; 32 (4): 643–653.e4.
29. He M., Lu B., Opoku M., et al. Metformin prevents or delays the development and progression of osteoarthritis: new insight and mechanism of action. *Cells*. 2022; 11 (19): 3012.

Metformin as the Key Component of Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus

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

Moscow Regional Research and Clinical Institute

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

Prediabetes significantly increases the risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM), as well as cardiovascular pathology. In addition, in people with prediabetes, other components of the metabolic syndrome are more common than in the population. Therefore, the integrated approach is needed to ensure the influence on the pathogenetic basis of the development of metabolic syndrome and type 2 diabetes. Metformin improves the sensitivity of cells to insulin and reduces hyperinsulinemia, and therefore helps to reduce the risk of developing type 2 diabetes in people with prediabetes. Currently, the pleiotropic effects of metformin are being widely studied. Metformin influences the key mechanisms of aging, slowing down this process at the cellular level.

The reduction of the risk of type 2 diabetes, potential cardioprotective effect, possible role in reducing the risk of developing certain types of cancer, as well as systemic inflammation, positive effect on the composition of the intestinal microbiota make metformin a key component of the prevention of metabolic disorders in prediabetes.

Key words: prediabetes, metformin, senescent cells, intestinal microbiota



Глибенкламид: место в современной терапии сахарного диабета 2 типа

Т.Е. Чернышова, д.м.н., проф., С.Н. Стяжкина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Татьяна Евгеньевна Чернышова, tatyanchernyshova@bk.ru

Для цитирования: Чернышова Т.Е., Стяжкина С.Н. Глибенкламид: место в современной терапии сахарного диабета 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (31): 18–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-31-18-23

Обсуждается место глибенкламида в терапии сахарного диабета 2 типа. Представлены данные о высокой сахароснижающей эффективности препарата и связанной с ней возможности развития гипогликемий, негативно влияющих на сердечно-сосудистую систему, что, однако, требует дальнейших исследований. Рассмотрены также внепанкреатические эффекты препарата. В частности, в ряде экспериментальных и клинических исследований оценивалась возможность применения глибенкламида при патологии почек, для профилактики ишемии и отека головного мозга, при черепно-мозговых травмах и острых нарушениях мозгового кровообращения, полинейропатии. Указывается, что препарат может быть перспективен при шоковом легком, остром и хроническом легочном сердце, повышении давления в малом круге кровообращения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, глибенкламид, сахароснижающие и внепанкреатические эффекты терапии

Сахарный диабет (СД) 2 типа остается актуальной проблемой современности, поскольку наносит значительный медицинский, социальный и экономический ущерб здравоохранению всех стран мира.

На сегодняшний день распространенность СД 2 типа приобрела характер неинфекционной эпидемии. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета (<https://www.diaregistry.ru/>), при одномоментном срезе на 1 января 2023 г. в 85 регионах страны на диспансерном учете состояло порядка 4,962 млн (3,31%) населения, из них с СД 2 типа – 4,580 млн (92,33%) [1].

Доступность и эффективность лечения сахарного диабета могут значительно увеличить как продолжительность, так и качество жизни пациентов, снижая риск развития опасных и поздних осложнений, раннего выхода на инвалидность и преждевременной смерти [2].

Лечение СД 2 типа предполагает изменение образа жизни, включая диету и физические упражне-

ния, мониторинг уровня глюкозы в крови и при их неэффективности назначение медикаментозной терапии, которая должна быть направлена не только на нормализацию уровня глюкозы в крови, но и на коррекцию других факторов риска [3–6].

Арсенал пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), применяемых при СД 2 типа, за последние 20–30 лет значительно расширился. После десятилетий лекарственной стагнации, использования бигуанидов и производных сульфонилмочевины произошел колоссальный прорыв в терапии заболевания [7, 8]. Механизм действия ПССП различен, что позволяет комбинировать их для достижения нужного эффекта. Речь, в частности, идет о секретагогах – стимуляторах секреции инсулина поджелудочной железой, периферических инсулиновых сенситайзерах (метформине, тиазолидиндионах), конкурентных ингибиторах кишечных ферментов, гидролизующих углеводы пищи и препятствующих всасы-



ванию глюкозы в желудочно-кишечном тракте (акарбозе, гуаровой смоле и отчасти метформине), блокаторах реабсорбции глюкозы путем ингибирования натрий-глюкозного контранспортера 2 в проксимальных канальцах почек, пролонгаторах действия эндогенного глюкагоноподобного пептида 1, снижающих активность дипептидилпептидазы 4, что повышает секрецию инсулина, ингибирует секрецию глюкагона, агонисте дофамина (бромкриптине), который крайне редко используется из-за возможных побочных эффектов [9].

Появление на фармацевтическом рынке большого спектра новых ПССП, имеющих различный механизм действия и значительно различающихся по стоимости, ставит перед практическим здравоохранением вопрос выбора препарата на разных этапах лечения заболевания. Так, в Удмуртии первое место по частоте назначения занимает метформин, второе – секретагоги (глибенкламид, а при диабетической нефропатии – гликлазид).

Среди секретагогов наибольший опыт накоплен в отношении глибенкламида. Данный препарат в 2010 г. получил престижную премию имени Г.Г. Крейтцфельдта (Германия), в 2012 г. – премию «Профилактическое лекарственное средство» Международного общества профилактической медицины.

В статье Т.Ю. Демидовой, опубликованной десять лет назад, отмечено, что новые препараты не продемонстрировали превосходящий и более мощный сахароснижающий эффект по сравнению с традиционными ПССП [10].

Важными аспектами при выборе сахароснижающей терапии являются:

- эффективность;
- безопасность в отношении риска развития гипогликемических осложнений;
- безопасность в отношении гепато-, кардио- и нефротоксичности;
- гепатопротекция;
- возможность комбинирования как с другими сахароснижающими препаратами, так и с препаратами, применяемыми для коррекции коморбидных состояний.

На сегодняшний день глибенкламид сохраняет свои позиции в базисной терапии СД 2 типа, прежде всего в ситуациях, когда необходимо быстрое достижение гликемического контроля, так как он имеет самую высокую константу к рецептору сульфонилмочевины (SUR). Препарат высокоэффективен в малых дозах, входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и стандарты терапии СД 2 типа в России [11, 12]. В лечении больных СД 2 типа также сохраняется актуальность комбинация метформина и глибенкламида [13].

В проведенных ранее исследованиях, в частности в исследованиях ADVANCE, ACCORD, VADT, UKPDS, SAVOR, TECOS, LEADER и ORIGIN, было

доказано, что уже на начальных этапах нарушения углеводного обмена отмечается высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними катастроф, прежде всего из-за развития гипогликемии. В этом аспекте часто и активно обсуждаются вопросы высокой активности глибенкламида. Однако при анализе сахароснижающей эффективности и контроля сердечно-сосудистых факторов риска у 5265 пациентов с СД 2 типа в Брестской области отмечено, что больные преимущественно получали секретагоги (глибенкламид, гликлазид) в сочетании с метформином. Во всех случаях наблюдался приемлемый уровень компенсации углеводного обмена в отсутствие данных о гипогликемических реакциях [14].

В последние годы изучается внепанкреатическое действие глибенкламида. Особый интерес представляет оценка влияния глибенкламида на морфологию и функцию почек, так как диабетическая нефропатия со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² расценивается как противопоказание к назначению препарата и замене его другими представителями данного класса, например гликлазидом. Между тем в серии работ, проведенных в Киргизии под руководством профессора Ю.Х.-М. Шидакова, получены убедительные данные о положительном влиянии глибенкламида на морфологию почек.

В серии исследований, проведенных Ю.Х.-М. Шидаковым и соавт., подтверждено положительное влияние глибенкламида на кровеносные сосуды и экскреторный аппарат почек. Наиболее перспективные данные получены учеными в серии экспериментов при ишемии головного мозга и связанных с ней ремоделированием кровеносного русла, ишемией и фрагментацией капиллярного клубочка, нарушением целостности капсулы Боумена – Шумлянско-го, сужением просвета дуговых артерий, снижением кровотока в приносящих артериолах, что негативно отражается на функции фильтрационного барьера нефрона. Представлены доказательства, что глибенкламид уменьшал выраженность нарушения нейрогуморальной регуляции кровоснабжения и мочеисделения почки, предотвращая грубые изменения ее коркового и мозгового вещества. Высказано предположение, что глибенкламид, непосредственно воздействуя на SUR2-каналы кровеносного русла и мочевых канальцев почек, блокирует их, предотвращая отек стенки кровеносных сосудов и мочевых канальцев. Сделан вывод, что непосредственное влияние глибенкламида на кровеносную систему почек может ограничить сморщивание капиллярного клубочка [15].

Не менее важным является влияние ПССП на литогенные свойства мочи больных СД 2 типа. Так, при обследовании 376 пациентов с рециди-



вирующим нефролитиазом и сопутствующим СД 2 типа, проходивших лечение в Научно-исследовательском институте урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина в 2012–2017 гг. и разделенных на группы разных ПССП (метформин, глибенкламид, пиоглитазон, канаглифлозин, вилдаглиптин), отмечено, что глибенкламид не изменял рН и его показатели не выходили за пределы референсных [16].

С 2001 г. глибенкламид введен в клинику нервных болезней с акцентом на профилактику ишемии и отека головного мозга. В эксперименте были представлены убедительные доказательства его положительного влияния на двигательную и поведенческую активность экспериментальных животных [17]. При обсуждении эффективности глибенкламида в профилактике отека мозга у пациентов, перенесших инсульт, исследователи отметили роль неселективных Ca^{2+} -АТФ-каналов (NCCa-АТФ) в астроцитах головного мозга, которые выступают в качестве регуляторов потенциала плазматических мембран астроцитов и состоят из двух типов субъединиц. Первая субъединица – Kir 6x формирует калиевый канал, вторая является SUR. Обе субъединицы имеют несколько изоформ как Kir 6x (Kir 61, Kir 62), так и SUR (SUR1, SUR2 α , SUR2 β).

Важно, что изоформа Kir 62 поджелудочной железы и мозга едина и образует комплекс с SUR1. Механизм реализации эффекта глибенкламида в поджелудочной железе ассоциируется с SUR1-субъединицей K-АТФ-каналов мембраны β -клеток. Препарат блокирует их. Это приводит к увеличению внутриклеточной концентрации калия, деполяризации мембран β -клеток и открытию кальциевых каналов. Данный механизм сопровождается экзоцитозом инсулина. Важно, что этот же процесс реализуется в астроцитах: возрастает число NCCa-АТФ-каналов и регулирующих их открытие SUR1, ионы натрия и воды через NCCa-АТФ-каналы проникают в астроциты, что способствует повышению внутричерепного давления и отеку астроцитов. Глибенкламид, блокируя рецептор SUR1, предотвращает массовое раскрытие NCCa-АТФ-каналов, то есть отек мозга. Именно поэтому препарат можно использовать для профилактики отека мозга при ишемии и черепно-мозговой травме.

В серии экспериментальных работ, проведенных в Киргизии, представлены доказательства положительного влияния глибенкламида на двигательную и поведенческую активность крыс при ишемии, а также их когнитивные функции [18–22].

Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, на черепно-мозговые травмы приходится от 30 до 40% всех видов травм. Кроме того, они сопровождаются не только структурными и функциональными изменениями в центральной нервной системе, но и ком-

плексом патофизиологических сдвигов во всех органах и системах, прежде всего в сердечно-сосудистой системе с нарушением гемореологии, облитерацией сосудов до полного перекрытия их просвета. Под действием глибенкламида при черепно-мозговых травмах в венозных сосудах кровь равномерно распределяется в просвете, купируются нарушения гемореологии с компенсаторным расширением сосудов Вьессена – Тебезия [23].

Оценены плейотропные эффекты глибенкламида и при остром поражении центральной нервной системы. Представлены доказательства его мощного противовоспалительного действия посредством блокады рецепторов к сульфонилмочевине на поверхности клеток, закрытия АТФ-зависимых K^{+} -АТФ-каналов, что, способствуя нейрогенезу и повышению нейропластичности при поражении, снижает формирование отека и вторичного геморрагического поражения со значимым улучшением неврологического статуса в эксперименте [24].

В 2017 г. С.В. Царенко и соавт. представили обзор использования принципиально нового метода профилактики и лечения отека мозга. Учеными было установлено, что глибенкламид снижал риск отека мозга и степень поражения нейронов [25]. В этом же году при оценке роли нейропластичности при поражении центральной нервной системы и влияния глибенкламида на неврологический статус крыс с черепно-мозговой травмой О.В. Волкович и соавт. [24] подтвердили его плейотропный эффект, раскрыв механизм влияния глибенкламида на микрососуды. Глибенкламид снижал риск формирования отека и вторичного геморрагического поражения, способствовал нейрогенезу, оказывая сильный противовоспалительный эффект посредством блокады рецепторов к сульфонилмочевине на поверхности клеток, закрытия АТФ-зависимых K^{+} -АТФ-каналов, деполяризации мембран клеток и открытия Ca-каналов.

Известно, что в центральной нервной системе, прежде всего в гипоталамусе, очень много глужокозочувствительных нейронов. Большинство нейронов активируются повышенным уровнем глюкозы, которая, попадая в клетку, повышает уровень АТФ, что сопровождается закрытием K-АТФ-каналов и деполяризацией клетки с повышением проводимости.

В работе И.И. Дубининой и соавт. раскрыты нейропротективные эффекты микронизированных форм глибенкламида. Так, проведено комплексное исследование перспектив применения глибенкламида при диабетической полинейропатии. Неврологическая симптоматика оценивалась по Total Symptom Score, вибрационная, тактильная и болевая чувствительность, сухожильные рефлексы, мышечная сила в нижних конечностях – по Neuropathy Impairment Score



(NIS-LL), температурная чувствительность – с помощью устройства Twin-Tip (Германия), болевой синдром – с помощью расчета индекса числа выбранных дескрипторов и рангового индекса боли. Проводилась также электронейромиография *nervus tibialis* и *nervus peroneus* с определением амплитуды М-ответа, скорости распространения возбуждения и резидуальной латентности. Через 12 недель терапии по NIS-LL отмечено улучшение вибрационной чувствительности и снижение суммарных неврологических изменений с увеличением амплитуды М-ответа *n. peroneus, n. tibialis* [26].

В последние годы получены доказательства положительного влияния глибенкламида на функцию легких и малого круга кровообращения. Глибенкламид способствовал току крови из большого круга кровообращения в малый круг, стимулируя гемодинамику из легких в левое предсердие со снижением угрозы отека легких [23, 27].

Обсуждаются перспективы применения глибенкламида при шоковом легком в отделениях реанимации. Экспериментально установлено, что глибенкламид способен корректировать ремоделирование морфологии легких и при высокогорном легочном сердце [28, 29].

Еще одним направлением будущих исследований может стать оценка влияния глибенкламида на морфологию и функцию поджелудочной железы. Так, получены предварительные данные о положительном ответе структурно-функциональных образований поджелудочной железы на глибенкламид [30, 31].

На протяжении многих лет активно обсуждаются вопросы кардиогенного действия глибенкламида. Согласно одним данным, препарат отрицательно воздействует на сердце, согласно другим – положительно, предотвращая аритмию, либо не оказывает какого-либо влияния [22, 32–35].

В 1970-е гг. были представлены данные UGDP о безопасности глибенкламида. Результаты оказались достаточно противоречивыми. Некоторые авторы опровергали риск сосудистых событий, другие указывали на кардиотоксическое действие глибенкламида.

Дискуссии по поводу кардиотоксичности секретогогов возобновились с открытием гетерогенности рецепторов к этой группе препаратов – SUR и присутствия SUR2 α и SUR2 β в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, что обсуждалось в исследовании UGDP, включившем 1527 больных СД 2 типа. Однако последующие крупные исследования, в том числе исследования UKPDS и ADOPT, не подтвердили концепции повышения риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины.

Таким образом, данные в отношении безопасности глибенкламида остаются достаточно проти-

воречивыми, как и его роль в повышении риска развития и ухудшения показателей выживаемости после инфаркта миокарда, развития аритмии [36].

Известно, что в сердце К-АТФ-каналы играют роль кардиопротекторов в условиях ишемии, гиперполяризуя мембрану, уменьшая амплитуду потенциала действия кардиомиоцитов. К-АТФ-каналы сердца постоянно находятся в закрытом состоянии для поддержки высокой концентрации АТФ и открываются при гипоксии. Определенную роль играет бензамидная группа глибенкламида, которая способна связываться с SUR2 α К⁺-АТФ-каналов кардиомиоцита [37, 38]. Важно оценить точные механизмы кардиопротективного действия ПССП в разных группах пациентов с СД 2 типа: с заболеваниями почек, хронической сердечной недостаточностью и др. [39].

Особый интерес может представлять исследование, проведенное Г.И. Городетской и соавт. [40]. Его авторы, обсуждая метаболизм глибенкламида с участием фермента P450 2C9 (CYP2C9), представили доказательства, что лица с генетически обусловленной низкой активностью CYP2C9 могут быть подвержены повышенному риску развития гипогликемии, а носители аллелей CYP2C9*3 и CYP2C9*2 – склонны к достижению более высокой концентрации глибенкламида в крови и повышенной секреции инсулина. Было высказано предположение, что для снижения риска гипогликемии, то есть кардиоваскулярного риска, необходимо фармакогенетическое тестирование, что связано с высокой межиндивидуальной вариабельностью препарата.

Разработка оптимального алгоритма подбора глибенкламида позволяет не только улучшить показатели углеводного обмена, но и достичь низкой частоты гипогликемических реакций. Компенсация недавно выявленного СД 2 типа в большинстве случаев может быть достигнута на половине максимальной дозы микронизированного Манинила [41].

В XXI в. глибенкламид используется во многих странах как надежное и проверенное временем средство терапии СД 2 типа. В рутинной клинической практике при назначении ПССП во внимание принимается быстрота наступления эффекта, что объясняет достаточно широкое назначение глибенкламида.

В настоящее время лечение СД 2 типа должно быть ориентировано на пациента, что предполагает индивидуализацию его целей, учет исходного статуса и рисков конкретного больного. Важно четко выделить категории лиц с СД 2 типа, у которых терапия глибенкламидом (препаратом Манинил) не будет сопряжена с повышением любых рисков и у которых с учетом данных экспериментальных и клинических исследований она может быть наиболее полезной. 🌐



Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023; 26 (2): 104–123.
2. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/89>. Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) 290.
3. Султаналиева Р.Б., Абылова Н. Опыт лечения сахарного диабета 2 типа современными сахароснижающими препаратами. Бюллетень науки и практики. 2023; 9 (4): 289–296.
4. Abdul-Ghani M.A., Norton L., DeFronzo R.A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr. Rev. 2011; 32 (4): 515–531.
5. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur. Heart J. 2020; 41 (2): 255–323.
6. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., et al. 17. Diabetes Advocacy: Standards of Care in Diabetes – 2023. Diabetes Care. 2023; 46 (Suppl. 1): S279–S280.
7. Трубина Л.В., Лохмачева А.В., Абдуллаева А. Фармакологическая оценка синтетических противодиабетических средств. Международный журнал медицины и психологии. 2023; 6 (2): 43–48.
8. Rosenstock J., Wysham C., Frías J.P., et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2021; 398 (10295): 143–155.
9. <https://www.msmanuals.com/ru>.
10. Демидова Т.Ю. Выбор пероральных сахароснижающих средств: современный взгляд на проблему. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2012; 3: 26–34.
11. Аметов А.С., Кочкергина И.И. Базисная терапия сахарного диабета 2 типа: роль и место глибенкламида. Справочник поликлинического врача. 2008; 4: 47–52.
12. Недосугова Л.В. Глибенкламид: роль и место в современной тактике терапии сахарного диабета типа 2. Справочник поликлинического врача. 2007; 2: 49–55.
13. Доскина Е.В. Комбинированная сахароснижающая терапия: реалии клинической практики. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (47): 6–10.
14. Романовский А.А., Григорович А.С., Ярошевич Н.А. Оценка эффективности лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в Брестской области по данным республиканского регистра. Сахарный диабет. 2019; 22 (3): 418–424.
15. Шидаков Ю.Х.-М., Горохова Г.И., Халходжаев Т.У. и др. Влияние глибенкламида на ремоделирование морфологии почек при ишемии головного мозга. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2019; 19 (3-1): 100–105.
16. Яровой С.К., Карева Е.Н., Джалилов О.В. Влияние пероральных сахароснижающих препаратов на литогенные свойства мочи больных нефролитиазом на фоне сахарного диабета из НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина. Урология. 2018; 3: 63–69.
17. Шувалова М.С. Влияние глибенкламида на двигательную и поведенческую активность крыс с ишемией головного мозга в высокогорье. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2019; 19 (5): 127–131.
18. Зубов А.С., Тютюнник Т.В., Карпенко М.Н. Хроническое введение глибенкламида улучшает когнитивные функции крыс // Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии. Сборник тезисов докладов Шестой междисциплинарной конференции / под ред. К.В. Кудрявцева, Е.М. Паниной. М., 2020.
19. Тютюнник Т.В., Зубов А.С., Карпенко М.Н. Дозозависимое влияние хронического введения глибенкламида на содержание дофамина в стриатуме крыс // Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии. Сборник тезисов докладов Шестой междисциплинарной конференции / под ред. К.В. Кудрявцева, Е.М. Паниной. М., 2020.
20. Шидаков Ю.Х.-М., Горохова Г.И., Тимушкина Н.В., Даниярова Л.Д. Влияние глибенкламида на ремоделирование почки при церебральной патологии в высокогорье. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2019; 19 (1): 106–111.
21. Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Ишемические острые нарушения мозгового кровообращения. Consilium Medicum. 2000; 2 (12): 24.
22. Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V., et al. Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke. Nat. Med. 2006; 12 (3): 433–440.
23. Даниярова Л.Д. Влияние глибенкламида на сердце при тяжелой черепно-мозговой травме. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2019; 19 (9): 69–73.
24. Волкович О.В., Захарова Г.А., Горохова Г.И. Влияние глибенкламида на неврологический статус крыс с черепно-мозговой травмой. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2017; 22 (2): 271–273.



25. Царенко С.В., Дзядько А.М., Рыбалко С.С. Глибенкламид – перспективное средство профилактики и лечения отека головного мозга. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2017; 81 (3): 88–93.
26. Дубинина И.И., Берстнева С.В., Кузин М.Н., Баранов В.В. Глибенкламид в лечении сахарного диабета 2 типа с диабетической нейропатией. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2016; 37: 12–17.
27. Муратбекова У.М., Ибадуллаев Б.М., Рахатбекова Н.Р. Морфофункциональное ремоделирование морфологии легких при черепно-мозговой травме и коррекция ее глибенкламидом // Сборник трудов конференции «Молодежь – практическому здравоохранению». Материалы XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков. Тверь, 2018.
28. Chen M., Simard J.M. Cell swelling and an internal Ca⁺⁺ and ATF in native active astrocytes from adult rat brain. J. Neurosci. 2001; 21 (17): 6512–6521.
29. Нарбеков О.Н., Шидаков Ю.Х.-М. Высокогорное легочное сердце. Бишкек: Кыргызстан, 1991.
30. Таджиматов И.А., Нйманова А.Н., Бейсембаева А.А., Исраилова Ф.А. Гистоморфологические изменения поджелудочной железы на фоне черепно-мозговой травмы при коррекции глибенкламидом (в высокогорье) // Материалы XXVI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье». Том XXVI. СПб., 2023.
31. Шидаков Ю.Х.-М., Горохова Г.И., Волкович О.В., Саттиев С.С. Влияние глибенкламида на ремоделирование поджелудочной железы при ишемии головного мозга в предгорье и высокогорье. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2019; 19 (9): 85–92.
32. Шидаков Ю.Х.-М., Каркобатов Х.Д., Текеева Ф.А. Высокогорная кардиология. Бишкек, 2001.
33. Glibenclamide for the Treatment of Ischemic and Hemorrhagic Stroke // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4394459/>.
34. Chen M., Simard J.M. Cell swelling and a nonselective cation channel regulated by internal Ca²⁺ and ATP in native reactive astrocytes from adult rat brain. J. Neurosci. 2001; 21 (17): 6512–6521.
35. Lebovitz H.E. Insulin secretagogues: old and new. Diabetes Rev. 1999; 7 (3): 139–153.
36. Викулова О.К., Шестакова М.В. Терапия глибенкламидом: за или против? Сахарный диабет. 2011; 14 (3): 92–96.
37. Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А. и др. Проблема выбора сахароснижающей терапии у пожилых пациентов (обзор литературы). Успехи геронтологии. 2023; 36 (1): 115–125.
38. Витько Л.Г. Особенности сахароснижающей терапии и летальность от сердечно-сосудистых причин у больных сахарным диабетом 2 типа Хабаровского края // Регистр больных сахарным диабетом, сахароснижающая терапия, летальность, сердечно-сосудистые катастрофы. 2015.
39. Николаев К.Ю., Бондарева К.И., Ковалева А.Я., Лифшиц Г.И. Особенности сахароснижающей терапии при остром коронарном синдроме у пациентов с сахарным диабетом второго типа. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2021; 25 (2): 27–37.
40. Городетская Г.И., Архипов В.В., Мельников Е.С., Родина Т.А. Терапевтический лекарственный мониторинг, гено- и фенотипирование CYP2C9 при применении препаратов глибенкламида у больных сахарным диабетом. Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2020; 10 (2): 89–95.
41. Древаль А.В., Мясникова И.В., Зайчикова О.С. Алгоритм подбора эффективной дозы микронизированного Манинила в начальной стадии сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2000; 3 (2): 22–24.

Glibenclamide: the Place in Modern Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus

T.E. Chernyshova, MD, PhD, Prof., S.N. Styazhkina, MD, PhD, Prof.

Izhevsk State Medical Academy

Contact person: Tatyana E. Chernyshova, tatyanchernyshova@bk.ru

Discussed the place of glibenclamide in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Provided the data on the high hypoglycemic efficacy of the drug and the associated possibility of hypoglycemia negatively affecting the cardiovascular system, which, however, requires further researches. The extra-pancreatic effects of the drug are also considered. In particular, in a number of experimental and clinical studies, the possibility of using glibenclamide in kidney pathology, for the prevention of ischemia and cerebral edema, in traumatic brain injuries and acute disorders of cerebral circulation, polyneuropathy was evaluated. It is indicated that the drug may be promising for shock lung, acute and chronic pulmonary heart, in the case of increased pressure in the small circulatory circle.

Key words: type 2 diabetes mellitus, glibenclamide, hypoglycemic and extrapancreatic effects of therapy



Патология щитовидной железы и беременность

А.Н. Оранская, к.м.н.

Адрес для переписки: Алевтина Николаевна Оранская, anor2004@list.ru

Для цитирования: Оранская А.Н. Патология щитовидной железы и беременность. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (31): 24–33.
DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-31-24-33

Патология щитовидной железы часто встречается в популяции. В статье рассмотрены вопросы влияния гормонов щитовидной железы на репродуктивную функцию женщины, развитие плода и новорожденного. Приведены нормативные диапазоны уровней гормонов в зависимости от триместра беременности. Проанализировано влияние субклинического и клинического гипотиреоза, тиреотоксикоза. Рассмотрены вопросы оптимальной и максимально допустимой дозы йода в период беременности, коррекции доз левотироксина в период подготовки к беременности, гестации и послеродовом периоде, приема препаратов для лечения гипертиреоза, в частности какие выбрать и как применять, а также оперативного лечения в период беременности. Представлена тактика ведения пациенток с узловым зобом и новообразованиями щитовидной железы. Указаны рекомендации различных тиреологических ассоциаций.

Ключевые слова: беременность, нормальная физиология щитовидной железы беременных, плод, левотироксин, йод, новообразования щитовидной железы

Зародыш – плод – ребенок. Процессы, происходящие в период зарождения и развития, во многом остаются загадкой для медицины. Однако некоторые аспекты уже хорошо изучены, и врачам понятны механизм, а также причины закладки и формирования патологии будущего ребенка.

Изменения функции щитовидной железы (ЩЖ) занимают второе место среди эндокринопатий после сахарного диабета, именно поэтому попробуем проанализировать имеющиеся у нас знания и выработать тактику ведения пациенток во время беременности.

Закладка щитовидной железы плода происходит на четвертой-пятой неделях гестации, к шестой – восьмой неделям появляются первые признаки ее гормональной активности. На сроке 9–11 недель отмечается секреторная активность: дифференцировка эпителия, образование первых единичных фолликулов. В период 10–12 недель внутриутробного развития щитовидная железа плода приобретает способность накапливать йод и синтезировать йодтиронины, а после 12-й недели функционирует как самостоятельный орган. С этого момента формирование органов и систем происходит под контролем гормонов собственной ЩЖ плода. По-

степенно гипофизарно-тиреоидная система плода становится автономной. На 16–17-й неделях фетальная ЩЖ полностью дифференцирована. Необходимо помнить, что тиреотропный гормон (ТТГ) и тиреоидные гормоны матери практически не проникают через плацентарный барьер, возможно, именно этим объясняется столь раннее начало самостоятельной активности данной эндокринной железы у плода.

Установлено, что во время беременности у 20% женщин уровень ТТГ может транзиторно уменьшиться до нижней границы нормы (менее 0,20 мЕД/л), происходит подавление гипофизарно-тиреоидной системы [1, 2]. При субнормальном уровне ТТГ в 10% случаев уровень свободного тироксина (св. T_4) может превышать норму, способствуя развитию транзиторного тиреотоксикоза в первом триместре. Синдром транзиторного тиреотоксикоза часто сопровождается неукротимой рвотой, что затрудняет его диагностику, поскольку на ранних сроках гестации часто развивается токсикоз, проявляющийся тошнотой, рвотой, сердцебиением, перепадами настроения, общим ухудшением самочувствия. Именно поэтому сложно исключить у беременных с неукротимой рвотой в первом триместре развитие истинного тиреотоксикоза [3]. Необходимо отметить, что транзиторный тиреотоксикоз

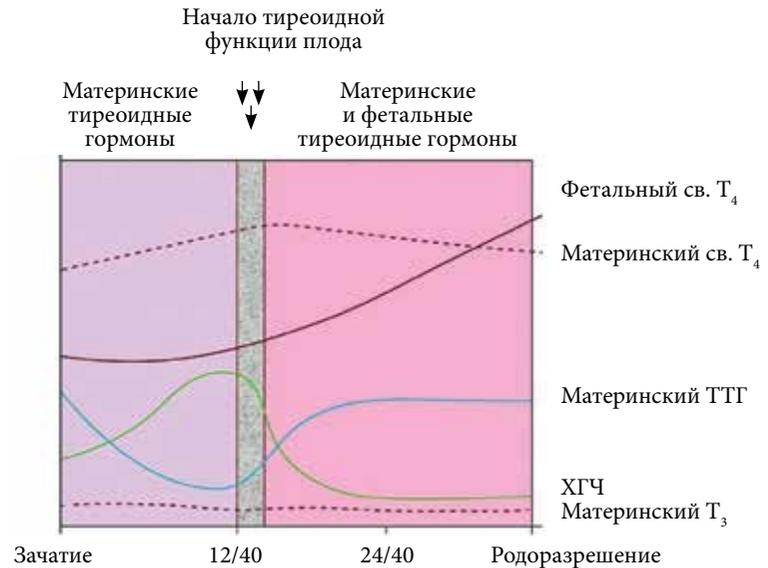


беременных в отличие от истинного тиреотоксикоза не требует терапии тиреостатическими препаратами. Для дифференциальной диагностики необходимо оценить клинические признаки тиреотоксикоза и лабораторные показатели в динамике.

Второй и третий триместры беременности тоже имеют свои особенности по функционированию ЩЖ у плода. Так, с 18-й по 24-ю и с 33-й по 35-ю недели функция фетальной ЩЖ снижается. В период подготовки к рождению (36–40-я недели) во всей железе наблюдаются признаки гипофункции. В антенатальный период онтогенеза происходит полное формирование гистологической и цитологической структуры ЩЖ. Фетальная гипофизарно-тиреоидная система автономна, так как фетоплацентарный барьер относительно непроницаем для гормонов ЩЖ и ТТГ [4]. Активность фетальной ЩЖ полностью зависит от поступления йода из материнского организма [5]. Физиологически нормальная беременность характеризуется изменениями в тиреоидном статусе женщины. Возрастание потребности в тиреоидных гормонах обусловлено физиологическим повышением уровня тироксинсвязывающего глобулина, стимуляцией щитовидной железы высокими концентрациями хорионического гонадотропина (ХГ), увеличением дейодирования йодтиронинов матери за счет функционирования дейодиназы 3 для обеспечения повышенной потребности в тиреоидных гормонах. В результате этого повышается уровень общих фракций тироксина и снижается уровень ТТГ [6].

На протяжении всей беременности значения гормонов изменяются как у матери, так и у плода. Известно, что гормоны ЩЖ стимулируют функцию желтого тела. Для поддержания беременности на ранних сроках происходит постепенное повышение плацентарного дейодирования T_4 , и концентрация св. T_4 у матери во втором триместре имеет тенденцию к снижению. При этом во время родов содержание ТТГ может возрастать в десять раз. У плода концентрация св. T_4 во втором триместре внутриутробного развития выше, трийодтиронина (св. T_3) – ниже, уровень реверсивного биологически инертного T_3 – выше. Во время родов уровень ТТГ у плода, так же как у матери, увеличивается. В качестве причин этого рассматриваются две гипотезы: попадание через плаценту или стимулированный выброс гипофизом плода (рисунок) [7].

Первичная диагностика функций щитовидной железы при беременности осуществляет-



Динамика уровня гормонов у матери и плода (адаптировано по Kim H.S., Kim B.J., Oh S., et al. Gestational age-specific cut-off values are needed for diagnosis of subclinical hypothyroidism in early pregnancy. Korean Med. Sci. 2015; 30 (9): 1308–1312)

ся по уровню ТТГ. Показатель ТТГ в сыворотке крови является исходным и наиболее надежным [8]. В соответствии с рекомендациями Американской тиреологической ассоциации (American Thyroid Association – ATA), уровень ТТГ в сыворотке крови во время беременности должен определяться с использованием референтных диапазонов с учетом популяции и триместра. Если нормальные диапазоны для популяции и триместра недоступны, эксперты ATA рекомендуют уменьшать нижнюю границу ТТГ на 0,4 мЕд/л, а верхнюю – на 0,5 мЕд/л, что будет соответствовать референтному диапазону 0,1–4,0 мЕд/л в течение первого триместра с постепенным возвращением к нормальному диапазону небеременных женщин во втором и третьем триместрах [9]. Уровень св. T_4 , измеренный с помощью иммуноанализа, недостаточно надежный диагностический инструмент из-за изменений в связывающих белках во время беременности. В качестве альтернативы можно использовать значения общего T_4 или индекса св. T_4 [10].

Роль тиреоидных гормонов в нормальном развитии плода хорошо известна (табл. 1).

Таблица 1. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода» (2020 E01-E02/E04.8-9/E07.9)

Этап	Срок гестации	Центральная нервная система	Тиреоидные гормоны
Этап I	До 12–15 недель	Закладка основных структур головного мозга	Матери
Этап II	15–40 недель	Формирование ЦНС, созревание нейронов, миелинизация, синаптогенез	Матери и плода
Этап III	Постнатальный период	Миелинизация ЦНС, формирование мозжечка, зубчатого гиппокампа	Новорожденного



Таблица 2. Использование препаратов или витаминных добавок с йодом (проект РНФ N17-75-30035)

Город	Триместр			Использование препаратов или витаминных добавок с йодом, %
	первый	второй	третий	
<i>Медианная концентрация йода в моче – 106 мкг/л</i>				
Москва (n = 722)	120	109	102	72
<i>Медианная концентрация йода в моче – 134 мкг/л</i>				
Смоленск (n = 558)	139	138	110	89
<i>Медианная концентрация йода в моче – 119 мкг/л</i>				
Иваново (n = 715)	121	117	114	84

Адекватное количество гормонов ЩЖ у матери во время беременности необходимо не только для нормального развития плода, но и для оптимального исхода беременности [11].

Нарушение функции щитовидной железы у матери (манифестный и субклинический гипо- и гипертиреоз) встречается в 2–4% случаев и ассоциировано с высоким риском неблагоприятных исходов беременности, таких как выкидыш, преэклампсия, преждевременные роды, низкий интеллектуальный уровень ребенка [12]. При уровне ТТГ 3,5–6,0 мМЕ/л выявлены следующие патологии беременных: анемия (80%), ранний токсикоз (73%), угроза прерывания беременности (73%), нарушение плацентарного кровотока (33%), слабость родовой деятельности (33%). У повторнородящих с аналогичными показателями в два раза повышается риск привычного невынашивания, в три раза – риск антенатальной гибели плода [13].

В опубликованной в 2023 г. работе российских ученых отмечено, что при уровне ТТГ $3,06 \pm 0,36$ мЕД/л у пациенток с гипотиреозом в первом триместре беременности выявлены следующие осложнения беременности и родов: гестационный сахарный диабет (32%), анемия первой степени (12%), крупный плод (12%), преждевременный разрыв плодных оболочек (12%), разрыв промежности первой степени (16%), аномалии родовой деятельности при неэффективной родостимуляции (8%), тазово-головная диспропорция (8%). При этом субклинический гипотиреоз был выявлен у 48,6% пациенток [14].

В работе 2022 г. других российских ученых за референтные значения ТТГ для беременных был принят уровень менее 2,5 мМЕ/л. Установлено, что при данных параметрах значимо увеличивался риск развития гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, преэклампсии, отслойки плаценты, дистресса плода. Все эти показатели имели устойчивую тенденцию к повышению при наличии антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) [15].

Как в мировой, так и в российской медицинской практике выявлено, что наиболее частой патологией щитовидной железы в период беременности является субклинический гипотиреоз. На втором месте по встре-

чаемости – аутоиммунный тиреоидит. Далее следуют диффузный эндемический и узловой зоб [14].

Самая частая причина развития патологии ЩЖ во время беременности – дефицит йода. Несмотря на постоянно проводимые мероприятия по обеспечению населения йодом, на данный момент времени в России практически не существует территорий, на которых отсутствовал бы риск развития йододефицитных заболеваний. Согласно оценке по медианной концентрации йода в моче у беременных, проживающих в Москве, Смоленске и Иваново, значимый дефицит йода выявлен даже среди использовавших добавки йода [16].

Заслуживают также внимания данные, полученные в одноцентровом проспективном исследовании в отношении вставших на учет в первом триместре в женскую консультацию Тюмени. Только у 50,7% йодурия находилась в целевом диапазоне, у 3,4% – превышала 500 мкг/л, у 45,8% – экскреция йода с мочой не достигала рекомендованного для беременных значения [17].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, обеспеченность йодом, соответствующая гестационной норме, должна быть на уровне 150 мкг/л и более по медианной концентрации йода в моче. Этот показатель служит для оценки эффективности проводимой профилактики дефицита йода [16]. Дефицит йода во время беременности приводит к нарушению формирования головного мозга ребенка, проявления которого довольно широки – от снижения интеллекта легкой степени до тяжелых форм эндемического кретинизма. На фоне хронической недостаточности йода у 30–60% детей наблюдаются поведенческие и эмоциональные отклонения, нарушение формирования личности. Эти отклонения могут не обнаруживаться в период новорожденности и проявиться лишь в период полового созревания. Необходимо отметить, что проживание в районах с дефицитом йода даже при эутиреоидном зобе сопровождается снижением воспроизведения слуховой информации, ухудшением зрительной памяти, другой психической деятельности, а также адаптационных возможностей центральной нервной системы (ЦНС) [18].

К факторам, повышающим потребность матери в йоде во время беременности, прежде всего относится увеличение на 50% потребности в гормонах щитовидной железы, что обуславливает необходимость дополнительного потребления йода в дозе 50–100 мкг (к обычной профилактической дозе!). Отмечаются опосредованный эстрогенами повышенный уровень тироксинсвязывающего глобулина, высокие концентрации хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), которые стимулируют работу щитовидной железы, увеличенное дейодирование йодтиронинов матери за счет функционирования дейодиназы третьего типа, а также повышенный почечный клиренс йода [19].

Эндемический дефицит йода обычно ассоциируется с гипотиреозом у беременных.



С учетом распространенности йодного дефицита и значительного влияния данного состояния на формирование плода разработаны рекомендации для беременных по суточным нормам потребления йода.

Согласно рекомендациям экспертов АТА и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежедневное потребление йода во время беременности и кормления грудью должно составлять не менее 250 мкг. Однако во время беременности следует избегать чрезмерного потребления йода, так как в излишнем количестве он может быть вреден и вызывать гипотиреоз и развитие зоба у плода. По мнению экспертов ВОЗ, максимально допустимая (безопасная) суточная доза йода у беременных должна составлять 500 мкг [20].

В регионах с пополнением запасов йода наиболее частой причиной гипотиреоза во время беременности является хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) [21].

Спонтанный гипотиреоз во время беременности встречается у 2–3% пациенток, при этом у 0,3–0,5% наблюдается явный гипотиреоз, у 2,0–2,5% – субклинический [22]. Явный гипотиреоз может поражать 0,1–0,4% беременных [23].

Гипотиреоз во время беременности определяется как уровень ТТГ выше популяционного и референтного диапазона, специфичного для триместра. Разные тиреоидологические ассоциации указывают разные нормальные уровни ТТГ у беременных в зависимости не только от триместра, но и от срока прегравидарной подготовки. Разброс показателей от 2,5 до 4,0 мМЕ/л связан как с географически обусловленной йодной обеспеченностью, так и с этнической принадлежностью. Если недоступен референс по ТТГ, следует использовать верхний референтный диапазон – 4,0 мЕд/л. Явный гипотиреоз определяется как повышенный триместр-специфический уровень ТТГ и низкий уровень св. T_4 , субклинический – как триместровый специфический уровень ТТГ и нормальный уровень св. T_4 . Хотелось бы обратить внимание на результаты работы Е.А. Матейкович и соавт., свидетельствующие об осложнениях на фоне беременности и родов у пациенток с уровнем ТТГ выше 2,5 мМЕ/л, не получавших лечения [15].

В проекте отечественных рекомендаций 2021 г. отмечено, что при явном гипотиреозе во время беременности показана заместительная терапия препаратами левотироксина натрия (19-я рекомендация). Риск преждевременного прерывания беременности возрастает пропорционально повышению уровня ТТГ. Поэтому женщины, у которых в анамнезе имеет место спонтанное прерывание беременности, требуют более тщательного обследования. При гипотиреозе, диагностированном во время беременности, необходимо сразу назначать полную заместительную дозу левотироксина натрия. У беременных с явным и субклиническим гипотиреозом, а также у женщин, относящихся к группе риска развития такового (носительниц АТ-ТПО), после гемитиреоидэктомии или получавших в анамнезе натрия

йодид (^{131}I), уровень ТТГ следует определять каждые четыре недели до середины беременности и еще как минимум один раз около 30-й недели беременности (20-я рекомендация).

Если женщина с гипотиреозом до беременности получала левотироксин натрия, с учетом того что потребность в нем будет возрастать приблизительно к четвертой – шестой неделям беременности, целесообразно сразу после наступления беременности увеличить дозу препарата на 20–30% [24, 25]. При гипотиреозе, развившемся в результате тиреоидэктомии или лечения радиоактивным йодом, требуется большая доза левотироксина натрия, чем при гипотиреозе в исходе аутоиммунного тиреоидита. Однако у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом возможна повышенная потребность в левотироксине натрия, что связано с прогрессированием процесса [26].

После родов дозу левотироксина натрия рекомендуется уменьшить до той, которая принималась до беременности. Контрольное определение концентрации ТТГ показано примерно через шесть недель после родов [27].

При субклиническом гипотиреозе во время беременности терапия левотироксином натрия проводится при высоких титрах АТ-ТПО и уровне ТТГ более 4 и менее 10 мЕд/л, а также женщинам с положительными титрами АТ-ТПО и уровнем ТТГ более 2,5 и менее 4 мЕд/л, женщинам в отсутствие АТ-ТПО с уровнем ТТГ более 4,0 мЕд/л [28].

Согласно рекомендациям АТА, лечение субклинического гипотиреоза необходимо женщинам с положительными титрами АТ-ТПО и уровнем ТТГ более 2,5 мЕд/л [9]. Функцию щитовидной железы следует исследовать каждые четыре – шесть недель до 20-й недели и по крайней мере один раз примерно на 30-й неделе беременности. По мнению экспертов АТА, у 50–85% женщин с гипотиреозом, развившимся до беременности, в гестационный период повышена потребность в гормонах щитовидной железы. С течением беременности она увеличивается примерно на 30% [29].

Целью заместительной терапии во время беременности считается поддержание низконормального уровня ТТГ и высоко нормального уровня св. T_4 . У женщин с гипотиреозом, выявленным во время беременности, может быть сложно ориентироваться только на значения ТТГ, поскольку изначально высокий уровень ТТГ будет снижаться постепенно, поэтому необходим одновременный контроль св. T_4 [26]. Для адекватной оценки уровня св. T_4 забор крови на анализ проводится натощак, то есть препарат левотироксина натрия необходимо принять после процедуры.

Как было отмечено ранее, после родов потребность в левотироксине натрия снижается, поэтому следует уменьшить его дозу до исходной (до беременности) с последующим контролем уровня ТТГ через шесть недель. У пациенток с аутоиммунным тиреоидитом в послеродовом периоде может сохраниться



потребность в увеличенной (на фоне беременности) дозе левотироксина натрия, что связано с прогрессированием аутоиммунного процесса, в этом случае коррекция дозы не проводится [26].

В первом триместре беременности часто встречается преходящий, или транзиторный, гестационный тиреотоксикоз, который поражает 1–3% пациенток [30]. Во время беременности потребность организма женщины в тиреоидных гормонах возрастает на 30–50%, поэтому изменение функции ЩЖ происходит уже с первых недель беременности. Повышение продукции тиреоидных гормонов является результатом влияния специфических факторов, приводящих к гиперстимуляции ЩЖ. Транзиторный субклинический гипертиреоз может развиваться из-за физиологической адаптации щитовидной железы, опосредованной высоким уровнем ХГЧ. При гестационном тиреотоксикозе наблюдается физиологическое снижение уровня ТТГ в течение первого триместра из-за опосредованной ХГЧ-стимуляции рецептора ТТГ (рТТГ). Пик ХГЧ достигается между 7-й и 11-й неделями беременности. Отличить гестационный тиреотоксикоз от болезни Грейвса (БГ) можно с помощью тщательного сбора анамнеза и проведения обследования. Дифференциальная диагностика БГ и гестационного гипертиреоза основывается на выявлении антител к рТТГ, наличии эндокринной офтальмопатии, данных ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ с определением скорости кровотока. Исследование АТ-ТПО этого сделать не позволяет. Проведение скинтиграфии ЩЖ абсолютно противопоказано [31]. При БГ в анализе крови будут повышены антитела к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) [32]. Всем женщинам с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в анамнезе при первом установлении беременности следует определять уровень АТ-рТТГ в сыворотке крови [31], повторно – на 18–22-й неделе беременности. Антитела к рТТГ свободно проникают через трансплacentарный барьер и могут вызывать транзиторный тиреотоксикоз у плода и новорожденного [33, 34].

У женщин с более чем трехкратным увеличением уровня АТ-рТТГ необходимо проведение УЗИ плода с целью выявления признаков нарушения функции ЩЖ, к которым относятся задержка роста, отечность, зоб, сердечная недостаточность. Если у женщины не определяются АТ-рТТГ, риск фетального или неонатального нарушения функции ЩЖ очень низок [33, 34].

При выявлении подавленного уровня ТТГ (менее 0,1 мЕд/л), особенно в первой половине беременности, рекомендовано определять уровень св. T_4 и св. T_3 [31]. Следует отметить, что преходящий, или транзиторный, гестационный тиреотоксикоз не требует патогномоничной терапии (тиреостатики) во время беременности. Таким пациенткам рекомендуется наблюдение с периодическим контролем показателей функции щитовидной железы каждые четыре – шесть недель [35].

Наиболее частой причиной явного гипертиреоза во время беременности считается БГ. К менее распространенным причинам относятся токсическая узловой/многоузловой зоб, токсическая аденома и тиреоидит [36]. Только у 2% беременных развивается гестационный гипертиреоз в результате стимулирующего влияния ХГЧ [31].

Нелеченый или неадекватно леченый гипертиреоз во время беременности связан с повышенным риском преждевременных родов, самопроизвольных аборт, задержки внутриутробного развития, преэклампсии, макросомии, мертворождения и пороков развития плода [30].

Явный гипертиреоз во время беременности прежде всего характеризуется высоким уровнем св. T_4 , субклинический – сниженным уровнем ТТГ и нормальным уровнем св. T_4 [32].

Препаратами выбора лечения тиреотоксикоза во время беременности считаются тиреостатики, или антигипертиреозные препараты. Целью приема тиреостатиков является смягчение симптомов тиреотоксикоза у матери без развития гипотиреоза у плода. Это достигается путем подбора таких доз тиреостатика, которые позволят сохранить умеренно повышенный уровень св. T_4 , не добиваясь нормализации ТТГ [31].

Целью лечения гипертиреоза во время беременности является поддержание умеренного гипертиреоза матери при избегании развития гипотиреоза у плода. Соотношение св. T_4 /общего T_4 у матери должно поддерживаться на уровне верхней границы нормы референтного диапазона с использованием самой низкой эффективной дозы антигипертиреозных препаратов. Тактика лечения гипертиреоза во время беременности зависит от этиологии, а также от тяжести заболевания [37].

Начальная суточная доза антигипертиреозных препаратов подбирается с учетом тяжести тиреотоксикоза: тиамазол – 5–15 мг, пропилтиоурацил – 50–200 мг. При беременности всегда работает правило минимально эффективной дозы. Выбор препарата для начала терапии зависит от срока беременности.

Эмбриопатия на фоне приема тиамазола встречается у 2–4%, особенно в течение первых шести – десяти недель беременности. Распространенность врожденных дефектов одинакова при приеме пропилтиоурацила и тиамазола, однако их спектр менее выражен при применении пропилтиоурацила, поэтому препаратом выбора в первом триместре является именно он. С 16-й недели беременности необходимо рассмотреть возможность перехода на тиамазол. Во втором и третьем триместрах пропилтиоурацил следует заменить тиамазолом, вследствие более выраженной гепатотоксичности первого [38]. Во время беременности назначается минимально возможная доза тиреостатика, режим «блокируй и замещай» протипоказан [31].

Контроль эффективности терапии и необходимости коррекции дозы проводится каждые две недели от начала терапии и каждые четыре недели после достижения целевого уровня св. T_4 и ТТГ [31].



После родоразрешения кормление грудью не противопоказано. Кормящим женщинам с БГ назначаются те же методы лечения, что и не кормящим. В этот период предпочтение отдается тиамазолу, учитывая опасения по поводу опосредованной гепатотоксичности пропилтиоурацила. Известно, что в грудное молоко поступают небольшие количества тиреостатических препаратов, поэтому низкие дозы пропилтиоурацила (< 250 мг) и тиамазола (< 20 мг) считаются безопасными для матери и ребенка. Тиреостатики следует принимать после кормления ребенка грудью и в разделенных дозах [9, 39].

При необходимости применения бета-адреноблокаторов предпочтение отдается пропранололу в дозе 10–40 мг три-четыре раза в день. Однако следует избегать длительного лечения, так как бета-адреноблокаторы могут вызывать ограничение внутриутробного роста, брадикардию плода и неонатальную гипогликемию [31, 40].

Если у женщины до наступления беременности была выявлена БГ, ее следует информировать о необходимости предохранения от беременности до наступления стойкого эутиреоза, который должен быть подтвержден дважды в течение двух месяцев на стабильном терапевтическом режиме. При наступлении спонтанной беременности пациентка должна быть проинформирована о повышенном риске врожденных дефектов, вызванных приемом антигипертиреоидных препаратов, возможности прекращения приема тиреостатиков в течение шести – десяти недель беременности, предпочтении приема пропилтиоурацила до/во время первого триместра, тиамазола с 16-й недели беременности, необходимости немедленно обратиться к врачу. При планируемой беременности на фоне компенсированной БГ (стабильный эутиреоз перед попыткой забеременеть) получавшие тиамазол должны быть переведены на пропилтиоурацил в течение первого триместра беременности [31]. Однако у принимавших низкие дозы тиамазола (< 5–10 мг/сут) или пропилтиоурацила (< 50–100 мг/сут) при наступлении беременности препарат может быть отменен до шестой – десятой недели под контролем уровня св. T_4 и ТТГ [31]. Известно, что только у 5% пациенток с отрицательными титрами АТ-рТТГ происходит рецидив тиреотоксикоза в течение восьми недель после отмены тиреостатика [41]. В связи с этим в первом триместре возможна отмена тиреостатика с обязательным контролем функции щитовидной железы каждые две недели. Если эутиреоз сохраняется, функцию щитовидной железы контролируют каждые четыре недели в течение второго и третьего триместров. Риск рецидива после отмены антигипертиреоидных препаратов увеличивается при лечении менее шести месяцев, высокой ежедневной дозе тиреостатика, высоком уровне АТ-рТТГ, низком или подавленном уровне ТТГ в сыворотке крови во время приема препаратов и наличии эндокринной офтальмопатии [42, 43].

Аналогичной позиции в отношении лечения гипертиреоза придерживаются зарубежные эксперты. Согласно рекомендациям экспертов АТА, цели лечения гипертиреоза во время беременности состоят в том, чтобы поддерживать умеренный гипертиреоз матери, избегая при этом развития гипотиреоза у плода. Для поддержания умеренного гипертиреоза у матери соотношение св. T_4 /общего T_4 должно быть

Таблица 3. Рекомендации АТА по ведению беременных с раком щитовидной железы

Номер рекомендации	Содержание рекомендации
59	Радионуклидная сцинтиграфия или определение накопления радиоактивного йода не должны выполняться во время беременности
64	При обнаружении папиллярной карциномы щитовидной железы на ранних сроках беременности ее следует контролировать посредством сонографических методов диагностики (УЗИ). Если она увеличилась до 24–26 недель беременности или обнаружены цитологические признаки злокачественных изменений в шейных лимфатических узлах, следует рассмотреть возможность хирургического вмешательства. Однако если течение болезни остается без изменений в середине беременности или она диагностируется во второй половине беременности, операция может быть отложена на период после родов
65	Влияние беременности на женщин с впервые выявленной медуллярной карциномой или анапластическим раком неизвестно. Однако задержка в лечении может оказать негативное влияние на конечный результат. Таким образом, в этих случаях операция должна быть выполнена после оценки всех клинических факторов по жизненным показаниям
66	Беременные с раком щитовидной железы должны получать лечение для достижения целевого уровня ТТГ в пределах нормальных значений для небеременных. ТТГ следует контролировать примерно каждые 4 недели до 16–20 недель гестации и по крайней мере один раз в период 26–32 недель беременности
67	Беременность следует отложить на 6 месяцев после того, как женщина получила терапию радиоактивным йодом
68	УЗИ и мониторинг тиреоглобулина во время беременности не требуются у женщин, у которых ранее проводилась терапия дифференцированного рака щитовидной железы, наблюдались нормальные уровни тиреоглобулина (при отсутствии антител к тиреоглобулину), классифицированные отсутствием биохимических и структурных признаков заболевания до беременности
69	УЗИ и мониторинг уровня тиреоглобулина во время беременности необходимы при диагностировании дифференцированного рака щитовидной железы, когда не получен полный ответ на терапию (в биохимическом или структурном отношении), или у пациенток, у которых имеется активная или остаточная форма заболевания
70	Ультразвуковой мониторинг ЩЖ должен проводиться каждый триместр во время беременности у женщин с диагнозом «рак», которые находятся под активным наблюдением



на уровне верхней границы нормы референтного диапазона с использованием самой низкой эффективной дозы анти тиреоидных препаратов. Лечение гипертиреоза во время беременности показано в зависимости от этиологии, а также от тяжести гипертиреоза [35].

Оперативное лечение – тиреоидэктомия показана в случае противопоказаний или несогласия с приемом тиреостатиков, тяжелого течения тиреотоксикоза и необходимости приема высоких доз анти тиреоидных препаратов, а также в случае непереносимости тиреостатиков (аллергические реакции или выраженная лейкопения). При тяжелом течении тиреотоксикоза в первом триместре высока вероятность спонтанного аборта, а в третьем триместре – преждевременных родов. Оперативное лечение следует проводить во втором триместре. После тиреоидэктомии или предельно субтотальной резекции щитовидной железы назначается заместительная терапия левотироксином натрия из расчета 2,3 мкг/кг [31].

При проведении тиреоидэктомии для лечения БГ рекомендуется достижение эутиреоза до зачатия. Женщинам, получавшим радиоiodотерапию, показана контрацепция минимум на шесть месяцев. Радиоiodотерапия беременным категорически противопоказана. Если радиоактивный йод был случайно назначен и принят после 12-й недели беременности, необходимо

проинформировать пациентку о радиационном риске, включая риск разрушения у плода щитовидной железы [44]. Рекомендации за или против прерывания беременности, во время которой женщина получила радиоактивный йод, отсутствуют [31].

Как известно, у женщин репродуктивного возраста во время беременности довольно часто выявляется узловой зоб. Согласно данным зарубежных источников, распространенность узлов щитовидной железы во время беременности колеблется от 3 до 21%. Оценка и лечение узлов щитовидной железы аналогичны таковым у небеременных. Чтобы исключить токсическую аденому, необходимо выполнить УЗИ щитовидной железы, определить уровень ТТГ. Показания к проведению тонкоигольной биопсии такие же, как и у небеременных. Доказано, что проведение тонкоигольной биопсии для беременных безопасно [35].

При ведении беременных с узловым зобом особое внимание следует уделять динамике лабораторных показателей, таких как кальцитонин, паратгормон, тиреоглобулин, АТ-рТТГ, с целью своевременного выявления патологических изменений.

Установлено, что распространенность АТ-ТПО у женщин детородного возраста достигает 6–20%. Такие пациентки подвержены более высокому риску развития гипотиреоза во время беременности, поэтому у них следует контролировать функцию щитовидной железы. Положительная реакция на АТ-ТПО связана со спонтанным прерыванием беременности, а также с повышенным риском преждевременных родов [45].

В настоящее время не получено достаточных доказательств, чтобы гарантировать назначение левотироксина натрия беременным с эутиреозом при наличии АТ-ТПО. Однако небольшая доза (от 25 до 50 мкг/сут) препарата может быть рассмотрена у беременных с положительным титром АТ-ТПО и эутиреозом, если в анамнезе имело место невынашивание беременности.

Другим важным вопросом эндокринологии является риск развития рака щитовидной железы у беременных. Современные тенденции в онкологии – четкая верификация опухоли, органосохраняющие операции, отсроченное медицинское пособие при возможности. Это нашло отражение в клинических рекомендациях по высококодифференцированному раку щитовидной железы (ВДРЩЖ).

В большинстве случаев ВДРЩЖ – опухоль с очень медленным ростом, латентным прогрессирующим. Беременность не является фактором, способствующим прогрессированию ВДРЩЖ. Однако во время беременности снижается иммунитет, что может усилить злокачественный процесс. Отдаленный прогноз ВДРЩЖ, диагностированного во время беременности, не отличается от прогноза рака щитовидной железы, выявленного в других случаях. Поэтому при ВДРЩЖ прерывание беременности не рекомендуется [46].

В отечественных клинических рекомендациях по лечению ВДРЩЖ указано, что при цитологически диагностированном на ранних сроках бере-

Таблица 4. Рекомендации АТА по проведению тонкоигольной аспирационной биопсии у беременных

Номер рекомендации	Содержание рекомендации
56	Женщинам, у которых выявлены низкие уровни ТТГ на сроке более 16 недель беременности, ТАПБ клинически соответствующего узла ЩЖ может быть отложена до окончания беременности. Если после родов уровень ТТГ остается низким, сканирование изотопами для оценки функции узлов может быть выполнено, если женщина не кормит грудью
58	Как правило, ТАПБ рекомендована при обнаружении новых узлов у беременных с нормальным уровнем ТТГ. Определение того, какие узлы требуют проведения ТАПБ, должно быть основано на ультразвуковой картине подозрительного узла. Сроки проведения ТАПБ зависят от клинической оценки риска развития рака и преимуществ для пациентки
60	Беременные с цитологически доброкачественными узлами ЩЖ не требуют специальных стратегий наблюдения, их ведение следует осуществлять согласно руководящим принципам АТА для взрослых пациентов с узлами ЩЖ и дифференцированным тиреоидным раком
61	Женщинам с цитологически неопределенными (AUS/FLUS, SFN или SUSP) узлами в отсутствие цитологически злокачественных лимфатических узлов или других признаков метастатического заболевания обычно не требуется хирургического вмешательства во время беременности

Примечание: ТАПБ – тонкоигольная аспирационная биопсия.



Таблица 5. Рекомендации АТА по подбору дозы левотироксина натрия в зависимости от стратификации риска после хирургического лечения рака щитовидной железы у беременных

Риск	Признаки	Целевой уровень ТТГ, мМЕ/л
Низкий	Локальное и дистанционное метастазирование Агрессивные гистологические варианты папиллярного рака, фолликулярного рака, сосудистой инвазии Инвазия опухоли в локорегионарные ткани или структуры У которых удалена вся видимая часть У которых не наблюдается накопления йода вне ложа ЩЖ при первом сканировании после проведенного лечения	0,3–2,0
Средний	Микроскопическая инвазия опухоли до мягких тканей, которые окружают железу, при первичном хирургическом вмешательстве Метастазы в шейные лимфатические узлы или накопление ¹³¹ I вне ложа ЩЖ после абляции ее остатков Гистологически агрессивная опухоль или сосудистая инвазия	0,1–0,5
Высокий	Макроскопическая инвазия опухоли Неполная резекция опухоли Установленные или вероятно отдаленные метастазы Повышенный уровень тиреоглобулина после операции	0,1–0,5

менности заболеванию показано проведение УЗИ с частотой один раз в месяц. В большинстве случаев оперативное лечение может быть отложено до послеродового периода. Однако, если выявляется прогрессирующее увеличение опухоли или изменение в регионарных лимфатических узлах, рекомендовано оперативное лечение во втором триместре на сроке до 24-й недели с целью повышения контроля над заболеванием и выживаемостью [47]. У беременных, оперированных во втором триместре до 24-й недели, и у женщин, оперированных после родов, различий в показателях смертности и персистенции ВДРЩЖ не установлено.

Согласно данным ретроспективных исследований, прогноз не ухудшается даже при проведении оперативного лечения спустя год после первичной диагностики ВДРЩЖ во время беременности.

Если по результатам пункционной биопсии и цитологического исследования беременной поставлен диагноз ВДРЩЖ, показано оперативное лечение, однако решение о сроках его проведения должно быть индивидуализировано.

В ряде исследований сообщалось о более высокой частоте специфических и неспецифических осложнений у женщин, перенесших операцию в период беременности, по отношению к небеременным женщинам, что потребовало более длительного пребывания в стационаре и повышенных трат на лечение [46].

Женщинам, получавшим лечение по поводу ВДРЩЖ, рекомендуется планировать беременность через 6–12 месяцев после радиоiodтерапии с целью снижения риска невынашивания беременности [48]. Объем комплексного лечения может быть индивидуализирован исходя из факта планирования беременности. В ряде случаев терапия радиоактивным йодом может быть отложена на более поздний период [47].

При планировании беременности после оперативного вмешательства на щитовидной железе показано поддержание стойкого эутиреоза с целью снижения риска рецидива и нормального развития плода [48].

Целесообразно назначение заместительной терапии левотироксином натрия с достижением целевых показателей ТТГ 0,1–2,5 мЕд/л. Контролировать содержание ТТГ в крови во время беременности следует один раз в шесть – восемь недель. Женщинам, которые получали лечение по поводу ВДРЩЖ, грудное вскармливание не противопоказано [47]. Мужчинам, леченным радиоактивным йодом, не следует участвовать в планировании беременности в течение 120 дней – периода жизни сперматозоида [47].

Рекомендации АТА 2017 г. представлены в табл. 3–5. В целом российские и зарубежные рекомендации совпадают. Из различий следует отметить выделение пациенток с медуллярной карциномой или анапластическим раком, которым требуется более агрессивная тактика (оперативное лечение на момент выявления), указание на то, что после радиоiodтерапии беременность возможна через шесть месяцев, при наблюдении за ВДРЩЖ контроль ЩЖ по результатам УЗИ и уровню тиреоглобулина проводится один раз в триместр, отдельную 66-ю рекомендацию – беременные с раком ЩЖ должны получать лечение для достижения уровня ТТГ в пределах нормальных значений для небеременных. ТТГ следует контролировать каждые четыре недели до 16–20-й недели гестации. Женщинам, имеющим в анамнезе лечение по поводу ВДРЩЖ, не требуются УЗИ и мониторинг уровня тиреоглобулина при ранее нормальном его уровне и отсутствии антител к тиреоглобулину.

Таким образом, дисбаланс тиреоидных гормонов у женщины во время беременности влияет на те-



чение и исход беременности, а также на развитие плода и новорожденного. Основными путями достижения благополучного исхода беременности для матери и ребенка являются своевремен-

ная диагностика и контроль нарушений функции щитовидной железы, эффективная профилактика дефицита йода и коррекция выявленных осложнений. ●

Литература

1. Glinoe D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1997; 40 (1): 102–116.
2. Glinoe D., Kinthaert J., Lemone M. Risk benefit of thyroid hormone supplementation during pregnancy // *The Thyroid and Tissues*. Strasburg, 1994. P. 194–198.
3. Kimura M., Amino N., Tamaki H., et al. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1993; 38 (4): 345–350.
4. Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология. Руководство для врачей. Л., 1986. С. 128–163.
5. Glinoe D., Kinthaert J., Lemone M. Riskbenefit of thyroid hormone supplementation during pregnancy // *The Thyroid and Tissues*. Warsaw, 1996. P. 129–142.
6. Korevaar T., Medici M., Visser T.J., Peeters R.P. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017; 13 (10): 610–622.
7. Kim H.S., Kim B.J., Oh S., et al. Gestational age-specific cut-off values are needed for diagnosis of subclinical hypothyroidism in early pregnancy. *J. Korean Med. Sci.* 2015; 30 (9): 1308–1312.
8. Glinoe D., Spencer C.A. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010; 6 (9): 526–529.
9. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017; 27 (3): 315–389.
10. Lee R.H., Spencer C.A., Mestman J.H., et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 200 (3): 260.e1–6.
11. Bernal J. Thyroid hormone regulated genes in cerebral cortex development. *J. Endocrinol.* 2016; 232 (2): R83–R97.
12. Аскарлова Ф.Д. Течение и исход беременности у женщин с гипотиреозом. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2015; 2.
13. Medici M., Korevaar T.I.M., Visser W.E., et al. Thyroid function in pregnancy: what is normal? *Clin. Chem.* 2015; 61 (5): 704–713.
14. Медведева М.С., Ляшенко А.С., Ляшенко Е.Н. Течение беременности и родов у женщин с первичным гипотиреозом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2023; 17 (1): 65–74.
15. Матейкович Е.А., Чернова А.Л., Шевлюкова Т.П., Суханов А.А. Исходы беременности и заболевания щитовидной железы: оценка риска преждевременных родов. Медицинский совет. 2022; 16 (6): 130–136.
16. Абдулхабирова Ф.М., Безлепкина О.Б., Бровин Д.Н. и др. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода». Проблемы эндокринологии. 2021; 67 (3): 10–25.
17. Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Максюкова Е.Н., Смолина Л.Н. Анализ тиреоидного статуса беременных женщин в регионе легкого йодного дефицита. Медицинский совет. 2021; 12: 276–284.
18. Мельниченко Г.А., Мурашко Л.Е., Клименко Н.И., Малясова С.В. Заболевания щитовидной железы и беременность. РМЖ. 1999; 3: 9.
19. Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr.* 2007; 10 (12A): 1542–1546.
20. Shi X., Han C., Li C., et al. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100 (4): 1630–1638.
21. Yim C.H. Update on the management of thyroid disease during pregnancy. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2016; 31 (3): 386–391.
22. Klein R.Z., Haddow J.E., Faix J.D., et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1991; 35 (1): 41–46.
23. Krassas G.E., Poppe K., Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.* 2010; 31 (5): 702–755.
24. Alexander E.K., Marqusee E., Lawrence J., et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (3): 241–249.
25. Yassa L., Marqusee E., Fawcett R., Alexander E.K. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (7): 3234–3241.
26. Galofre J.C., Haber R.S., Mitchell A.A., et al. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2010; 20 (8): 901–908.
27. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. М.: РКИ Соверо пресс, 2002. С. 58–112.
28. Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M., et al. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 176 (2): 253–265.



29. Mandel S.J., Larsen P.R., Seely E.W., Brent G.A. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. N. Engl. J. Med. 1990; 323 (2): 91–96.
30. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr. Rev. 1997; 18 (3): 404–433.
31. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом. 2021.
32. Glinoe D., de Nayer P., Bourdoux P., et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 71 (2): 276–287.
33. McKenzie J.M., Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. Thyroid. 1992; 2 (2): 155–159.
34. Abeillon-du Payrat J., Chikh K., Bossard N., et al. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. Eur. J. Endocrinol. 2014; 171 (4): 451–460.
35. Singh S., Sandhu S. Thyroid Disease and Pregnancy. 2022.
36. Cooper D.S., Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013; 1 (3): 238–249.
37. Momotani N., Noh J., Oyanagi H., et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. N. Engl. J. Med. 1986; 315 (1): 24–28.
38. Bahn R.S., Burch H.S., Cooper D.S., et al. The Role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. Thyroid. 2009; 19 (7): 673–674.
39. Mandel S.J., Cooper D.S. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86 (6): 2354–2359.
40. Lydakis C., Lip G.Y., Beevers M., Beevers D.G. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. Am. J. Hypertens. 1999; 12 (6): 541–547.
41. Laurberg P., Andersen S.L. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? Eur. J. Endocrinol. 2014; 171 (1): 13–R20.
42. Nedrebo B.G., Holm P.I., Uhlving S., et al. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. Eur. J. Endocrinol. 2002; 147 (5): 583–589.
43. Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy: time to reconsider the mechanism? Eur. J. Endocrinol. 2006; 155 (6): 783–786.
44. Sawka A.M., Lakra D.C., Lea J., et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. Clin. Endocrinol. 2008; 69 (3): 479–490.
45. Bussen S., Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. Hum. Reprod. 1995; 10 (11): 2938–2940.
46. Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2020. Рекомендация 56.
47. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Эндокринная хирургия. 2017; 1 (11): 6–27.
48. Gibelli B., Zamperini P., Tradati N. Pregnancy and thyroid cancer. Recent Results Cancer Res. 2008; 178: 123–135.

Thyroid Disease and Pregnancy

A.N. Oranskaya, PhD

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

Contact person: Alevtina N. Oranskaya, anor2004@list.ru

Thyroid disease is common in the population. This article deals with the influence of thyroid hormones on the reproductive function of women, the development of the fetus and newborn. The normative ranges for hormone levels depending on the trimester of pregnancy are given. Influence of subclinical and clinical hypothyroidism, thyrotoxicosis. The question of the optimal and maximum allowable dose of iodine during pregnancy is considered. Dose adjustments of levothyroxine in preparation for pregnancy, against the background of gestation and the postpartum period. The use of drugs for the treatment of hyperthyroidism, which ones to choose and how to apply. Possibilities of surgical treatment during pregnancy. The tactics of managing patients with nodular goiter and neoplasms of the thyroid gland are considered. The recommendations of various thyroid associations are indicated.

Key words: pregnancy, normal physiology of the thyroid gland of pregnant women, fetus, levothyroxine, iodine, neoplasms of the thyroid gland



Путь пациента с сахарным диабетом 2 типа от факторов риска до кардиоренальной катастрофы

Актуальность проблемы сахарного диабета (СД) 2 типа обусловлена неуклонным ростом заболеваемости, высоким уровнем коморбидности больных и низкой настороженностью специалистов в отношении своевременной профилактики ранних нарушений углеводного обмена. Рациональным алгоритмам ведения пациентов с предиабетом и СД 2 типа с целью профилактики развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений был посвящен симпозиум «Путь пациента с сахарным диабетом 2 типа от факторов риска до кардиоренальной катастрофы». Симпозиум состоялся при поддержке компании Merck в рамках X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 23 мая 2023 г.).



Профессор, д.м.н.
Т.Ю. Демидова

По словам д.м.н., профессора, заведующей кафедрой эндокринологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Татьяны Юльевны ДЕМИДОВОЙ, прогрессирующее распространение среди населения нарушений углеводного обмена, повышающих вероятность развития сахарного диабета (СД) 2 типа и ассоциированных с ним осложнений, вызывает серьезную обеспокоенность эндокринологов. Так, согласно данным Международной диабетической федерации, в 2021 г. в мире насчитывалось 541 млн (10,6%) человек с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и 319 млн (6,2%) с нару-

В поисках утраченного времени: когда и кому начинать терапию у пациентов с предиабетом

шением гликемии натощак (НГН), к 2045 г. их количество возрастет до 730 и 449 млн соответственно. Результаты национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION позволяют сделать вывод, что в России предиабет имеет место у 20,7 млн населения (19,3%)¹. Практически у половины участников исследования диабет уже развился, но не был диагностирован. Экстренная коррекция сахароснижающей терапии требовалась многим обследованным.

Как известно, значимую роль в развитии нарушений углеводного обмена играют неправильное питание, ожирение, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность, алкоголизм, малоподвижный образ жизни, которые в большинстве своем относятся к модифицируемым факторам риска.

Все пациенты с предиабетом относятся к группе высокого риска развития СД 2 типа и его осложнений. Доказано, что в течение трех лет после постановки диагноза «предиабет» СД манифестирует в 5,8–18,3% случаев, через

30 лет – в 95,9%². Особую тревогу вызывает тесная связь предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). На этом этапе закладывается основа будущих жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений. Гликемия, особенно постпрандиальная, на уровне сосудистого эндотелия уменьшает биодоступность оксида азота (NO) и простагландина E₂, увеличивает синтез вазоконстрикторных про-останоидов и эндотелина, способствует развитию функциональной и структурной дисфункции микрососудистого русла, ассоциированной с сердечно-сосудистым риском.

Предиабет является потенциально обратимым состоянием. Вмешательства на этом этапе могут способствовать профилактике СД 2 типа и ССЗ. Именно поэтому в последние годы в профессиональных кругах обсуждается вопрос своевременности диагностики ранних нарушений углеводного обмена и их критериев.

Традиционно важную роль в ранней трансформации предиабета в СД 2 типа играют НТГ и НГН. Риск развития СД 2 типа также

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

² Echouffo-Tcheugui J.B., Perreault L., Ji L., Dagogo-Jack S. Diagnosis and management of prediabetes: a review. JAMA. 2023; 329 (14): 1206–1216.



Сателлитный симпозиум компании Merck

коррелирует с гипергликемией. Согласно метаанализу результатов 16 рандомизированных клинических исследований, у лиц с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) от 6,0 до 6,5% диабет развивался в 20 раз чаще, чем у лиц с уровнем HbA1c менее 5,0%³.

Анализ шести популяционных выборок США (n = 40 117) показал, что у лиц среднего возраста с предиабетом более высокий пожизненный риск развития сердечной недостаточности (СН) и сокращения продолжительности жизни на 0,9–1,6 года, чем у лиц с нормогликемией (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 3,0–4,1%)⁴. Согласно метаанализу данных 53 проспективных когортных исследований с участием 1 611 339 пациентов и сроком наблюдения 9,5 года, предиабет по сравнению с нормогликемией был ассоциирован с повышением риска развития ишемической болезни сердца⁵.

Кроме того, НТТ и НГН негативно влияют на когнитивные функции. Метаанализ 12 клинических исследований с участием 6865 пациентов продемонстрировал существенное возрастание риска развития когнитивных нарушений у лиц с предиабетом⁶.

Поскольку предиабет считается обратимым процессом, встают вопросы – кому и когда проводить скрининг и диагностику ранних нарушений углеводного обмена, кто должен оказывать помощь таким больным?

Профессор Т.Ю. Демидова напомнила коллегам о приказе Минздрава России, регламентирующем роль терапевта в диспансерном наблюдении пациентов с предиа-

бетом. Помощь эндокринолога – помощь экспертного уровня. К эндокринологу следует обращаться при неэффективности назначенной терапии.

В 2021 г. были опубликованы результаты исследования по оценке лечения предиабета врачами первичной медицинской помощи, проведенного в США. Было изучено 16 713 электронных карт пациентов с избыточным весом или ожирением, уровнем HbA1c $\geq 5,7$ и $< 6,5\%$. У 57% больных диагностирован предиабет и присвоен соответствующий код. Однако только 20,4% получили какое-либо лечение. Так, 5,8% был назначен метформин, 9,3% – диетотерапия, 2,0% – метформин и диета. Через год лишь 2,7% продолжали соблюдать специальную диету, 5,7% – принимать метформин. У 11,8% пациентов развился СД 2 типа.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, предпосылками к проведению скрининга и диагностики предиабета и СД 2 типа являются индекс массы тела более 25 кг/м² и наличие еще хотя бы одного фактора риска, в частности возраст старше 45 лет. Риск развития предиабета или СД 2 типа также можно определить с помощью опросника Финской диабетической ассоциации (FINDRISC). Результаты должны быть подтверждены лабораторно – с помощью определения уровня глюкозы плазмы натощак или HbA1c либо проведения перорального глюкозотолерантного теста. В международных и национальных рекомендациях указано, что мониторинг развития СД 2 типа у пациентов с предиабетом следу-

ет проводить не реже одного раза в год.

Лицам с предиабетом первично назначаются мероприятия по изменению образа жизни, включающие диету, физические нагрузки как минимум 150 минут в неделю, снижение веса на 5–7%. При неэффективности мероприятий по изменению образа жизни обоснованно применение медикаментозной терапии.

Метформин занимает лидирующую позицию среди препаратов, рекомендованных к применению у лиц с предиабетом для профилактики развития СД 2 типа.

Предпочтение отдается метформину пролонгированного высвобождения (Глюкофаж® Лонг), который на фоне высокой эффективности обеспечивает лучшую переносимость.

Терапию препаратом Глюкофаж® Лонг следует начинать с одной таблетки один раз в день (500/750 мг/сут) во время ужина с последующим переходом на прием двух таблеток один раз в день (суточная доза 1000–1500 мг).

Эффективность лечения оценивается при контрольном обследовании каждые шесть месяцев.

Метформин обладает кардиопротективными свойствами. Он подавляет экспрессию и активность белка, связывающего регуляторный элемент стерола, предотвращает пролиферацию и миграцию аномальных гладкомышечных клеток сосудов, способствует снижению липотоксичности, глюкозотоксичности и инсулинорезистентности⁷. «Доказанные кардиопротективные эффекты метформина оставляют надежду

³ Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F., et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1665–1673.

⁴ 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.

⁵ Huang Y., Cai X., Mai W., et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 355: i5953.

⁶ Pal K., Mukadam N., Petersen I., Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2018; 53 (11): 1149–1160.

⁷ Apostolova N., Iannantuoni F., Gruevska A., et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox Biol.* 2020; 34: 101517.



на то, что не только профилактика сахарного диабета будет осуществляться в рамках ведения пациентов с предиабетом, но и сердечно-сосудистых заболеваний», – уточнила эксперт.

Безусловно, успех лечения зависит от комплаентности пациентов. В Испании проведено исследование по оценке приверженности терапии лиц с впервые выявленным СД 2 типа, получавших оригинальный метформин и дженерик⁸. Установлено, что контроль гликемии был значимо лучше в группе оригинального метформина по сравнению с группой дженерика (уровень HbA1c -0,5 против -0,3%). Риск прекращения терапии у получавших оригинальный метформин снизился на 17% (относительный риск 0,83; $p = 0,01$).

В настоящее время проводятся исследования по оценке кардиопротективных эффектов препарата Глюкофаж® Лонг у больных предиабетом.

Так, в исследование VA-IMPACT по оценке эффективности препарата Глюкофаж® Лонг в дозе до 2000 мг/сут по сравнению с плацебо включены 7868 лиц с предиабетом и атеросклеротическими ССЗ (АССЗ) из 11 исследовательских центров США. В качестве критериев включения в исследование выбраны коронарный или цереброваскулярный атеросклероз, заболевания периферических артерий, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 45 мл/мин/1,73 м², уровень HbA1c $\geq 5,7$ и $< 6,5\%$ или глю-

козы плазмы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л либо постпрандиальной глюкозы от 7,8 до 11,0 ммоль/л. Основным исходом – время до смерти в днях, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или симптоматической коронарной реваскуляризации. Вторичные результаты – время до наступления индивидуальных исходов ССЗ, время до исхода онкологического заболевания, время до исхода СД. Исследование будет завершено в 2029 г.

В настоящее время проводятся также исследования SMARTTEST и MACES по оценке влияния метформина на сердечно-сосудистые риски у больных СД 2 типа.



Профессор, д.м.н.
А.М. Мкртумян

Как отметил заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических заболеваний Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, заболевания сердечно-сосудистой системы по-прежнему остаются основной причиной смерти

Возможности управления сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: от истоков до наших дней

больных СД 2 типа не только нетрудоспособного, но и трудоспособного возраста. Установлено, что острые инфаркты миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения и острые сердечно-сосудистые нарушения являются причиной летального исхода у 28–37% пациентов с СД 2 типа в возрасте от 30 до 59 лет.

Сделав краткий экскурс в историю эволюции сахароснижающих препаратов, эксперт отметил, что XX в. был ознаменован открытием инсулина и созданием эффективных сахароснижающих препаратов, разработка которых в XXI в. продолжилась. С 2006 г. началось активное инвестирование в разработку автоматических инсулиновых помп, в 2013 г. предложена генная терапия для лечения СД 1 типа у собак. Важным событием 2015 г. стало изменение парадигмы лечения СД 2 типа – переход от контроля глюкозы к контролю макро- и микрососудистых осложнений.

Согласно современной стратегии, обозначенной в рекомендациях по сахароснижающей терапии Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) и Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA), акцент следует делать на многофакторное воздействие, безопасность и персонализированный выбор препарата, при этом исходить из оценки сердечно-сосудистого риска.

Эксперты РАЭ указывают, что у пациентов с высоким риском развития АССЗ или уже имеющимися АССЗ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хронической болезнью почек (ХБП) вид сахароснижающей терапии может влиять на индивидуальный прогноз, а включение в схему лечения агонистов рецепторов глюкагоноподобного

⁸ Sicras-Mainar A., Sicras-Navarro A. Treatment persistence with brand-name vs. generic metformin in monotherapy for type 2 diabetes: real-life retrospective study using the propensity matching score. *Semergen*. 2021; 47 (5): 321–331.



Сателлитный симпозиум компании Merck

пептида 1 (арГПП-1) или ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (иНГЛТ-2) с подтвержденными преимуществами при этих состояниях является болезнью-модифицирующим подходом⁹.

В связи с этим особый интерес могут представлять результаты многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований CANVAS и EMPA-REG OUTCOME, в которых было подтверждено снижение риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE) на 14% при использовании иНГЛТ-2 канаглифлозина (препарата Инвокана®) и эмпаглифлозина.

Влияние канаглифлозина (Инвокана®) на риск достижения MACE оценивалось у 10 142 пациентов с СД 2 типа и ССЗ в анамнезе (66%) или двумя и более факторами риска развития ССЗ (34%). Длительность наблюдения составила 6,5 года. Установлено, что только препарат Инвокана® снижал риск MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) на 14% в популяции как с установленными ССЗ, так и с факторами риска их развития. Кроме того, применение препарата Инвокана® способствовало уменьшению частоты госпитализаций по поводу СН на 33%, риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН на 22%¹⁰.

Кардио- и нефропротективный эффекты препарата Инвокана® подтверждены данными рандомизированного клинического исследования CREDENCE¹¹. Показано, что в группе канаглифлозина (Инвокана®) частота наступления первичной конечной точки (до-

стижение терминальной стадии болезни почек (ТСБП), удвоение уровня креатинина в крови, смерть от почечной недостаточности или сердечно-сосудистой патологии) была ниже на 30%. Так, риск удвоения уровня креатинина в сыворотке крови сократился на 40%, достижения ТСБП – на 32%, наступления смерти в результате сердечно-сосудистой патологии – на 22%.

Сахарный диабет 2 типа признан одним из основных факторов риска инсульта. Установлено, что у больных СД 2 типа риск развития ишемического инсульта в 2,3 раза, а риск смерти от инсульта в 2,9 раза выше, чем у лиц без диабета. Риск увеличивается на 3% каждый год и утраивается при длительности диабета десять лет и более. Повышение уровня HbA1c на 1% увеличивает вероятность первого ишемического инсульта на 24%.

У пациентов с СД 2 типа через три – шесть месяцев после инсульта отмечается более выраженное нарушение когнитивных функций. После перенесенного инсульта 31% нуждаются в помощи по уходу за собой, 20% не способны самостоятельно ходить, только 8% могут вернуться к прежней работе.

«В России иНГЛТ-2 зарегистрированы по показанию сахарный диабет 2 типа у взрослых в виде моно- и комбинированной терапии, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью снижения сердечно-сосудистого риска. В отличие от других иНГЛТ-2 препарат Инвокана® (канаглифлозин) можно применять у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями для снижения риска нефатального инсульта», – подчерк-

нул эксперт. К его показаниям также относится снижение риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и ренальных рисков.

Установлено, что канаглифлозин по сравнению с плацебо достоверно ($p < 0,001$) снижал риск сердечно-сосудистых событий на 29%, первого сердечно-сосудистого события – на 26%. Какое это имеет клиническое значение? Прием канаглифлозина не просто снижает вероятность указанных событий, он позволяет снижать вероятность последующего эпизода, если событие произошло.

Следует отметить, что в мозге в основном представлены НГЛТ-1, роль НГЛТ-2 незначительна. НГЛТ-1 участвуют в транспорте глюкозы, натрия, кальция, высвобождении нейротрансмиттеров и ишемическом повреждении нейронов. Ингибирование НГЛТ-1 оказывает нейропротективный и антиишемический эффекты. Инвокана® является ингибитором как НГЛТ-1, так и НГЛТ-2. Подобенный механизм действия позволяет снижать риск инсульта на 22%. Необходимо добавить, что препарат Инвокана® также способен снижать артериальное давление, массу тела, альбуминурию.

Завершая выступление, профессор А.М. Мкртумян сделал следующие выводы:

- 1) среди иНГЛТ-2 только Инвокана® снижает риск достижения MACE, включая риск нефатального инсульта, в смешанной популяции пациентов с СД 2 типа, как с ССЗ, так и с факторами риска их развития;
- 2) препарат оказывает потенциальный нейропротективный эффект через блокаду НГЛТ-1 в головном мозге;

⁹ Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2019.

¹⁰ 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.

¹¹ Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N. Engl. J. Med. 2019; 380 (24): 2295–2306.



3) Инвокана® за счет дополнительной блокады НГЛТ-1 обеспечивает максимальную глюкозурию, снижает

постпрандиальную гипергликемию, обладает прямым кардио- и нефропротективным воздействием, обеспечи-

вает максимальный в классе иНГЛТ-2 контроль гликемии, массы тела и артериального давления.



Профессор, д.м.н.
Н.А. Петунина

По словам члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Нины Александровны ПЕТУНИНОЙ, хроническая болезнь почек является наднозологическим понятием, которое объединяет комплекс нарушений. Сахарный диабет признан главным этиологическим фактором нарушения почечной функции.

Согласно данным российского регистра СД, диабетическая нефропатия, на долю которой приходится 18,4% случаев, занимает второе место среди осложнений диабета, однако фактическая ее встречаемость в данной популяции как минимум в два раза выше и составляет 39,3%¹².

Одной из основных причин поздней диагностики является отсутствие приоритизации ХБП

Основные неблагоприятные почечные события у пациентов с сахарным диабетом 2 типа – не допустить тревожный звонок

как заболевания. Это может быть обусловлено и тем, что большинство больных ХБП умирают от ССЗ и могут быть не учтены в структуре смертности от ХБП, а также отсутствием специфических симптомов ХБП на ранних стадиях, осведомленности о болезни, трудностью оценки одного из ключевых диагностических маркеров – альбуминурии.

Болезнь почек при диабете ассоциирована с четырехкратным повышением риска смерти от всех причин и шестикратным повышением риска сердечно-сосудистой смерти. Установлено, что СД сокращает жизнь пациента примерно на десять лет, тогда как СД в сочетании с болезнью почек – на 16 лет.

Известны два основных диагностических маркера болезни почек – расчетная скорость клубочковой фильтрации и альбуминурия. По мере нарастания альбуминурии и снижения рСКФ увеличивается риск развития терминальной стадии ХБП и сердечно-сосудистой смерти¹³. Механизмы развития патологических изменений в сердце и головном мозге едины. Существует также связь между ХБП и инсультом. С одной стороны, снижение рСКФ или альбуминурия являются факторами риска развития инсульта, с другой – инсульт и другие повреждения мозга могут вызывать почечную дисфункцию.

В рекомендациях инициативной группы Заболевания почек: улучшение глобальных результатов (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) 2022 г. по лечению сахарного диабета у пациентов с ХБП в качестве препаратов первой линии указаны метформин и иНГЛТ-2. Если терапевтическая опция первой линии недостаточна для достижения цели, используют аРГПП-1.

При гастроинтестинальных нежелательных явлениях пациенты с ХБП могут применять метформин модифицированного высвобождения из-за его лучшей переносимости. Начальная доза – 500 мг, далее она титруется каждые 10–15 дней до максимальной – 2000 мг.

Профессор Н.А. Петунина кратко проанализировала эволюцию применения метформина у больных диабетом с почечной дисфункцией. Если в рекомендациях РАЭ 2007 г. метформин не был показан при ХБП, то в рекомендациях 2011 г. ограничением к назначению метформина указывается рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², в 2015 г. – рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², в 2021 г. – рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² с ограничением дозы до 1000 мг. В исследовании TREAT у пациентов с СД 2 типа и ХБП было продемонстрировано преимущество применения метформина в снижении показателей общей смертности, смертности от ССЗ и комбинированных сердечно-сосудистых событий по сравнению с его неприменением¹⁴.

¹² Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. и др. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации. Клиническая нефрология. 2010; 3: 45–50.

¹³ Wu B., Bell K., Stanford A., et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns-NHANES 2007–2012. BMJ Open Diabetes Res. Care. 2016; 4 (1): e000154.

¹⁴ Charytan D.M., Solomon S.D., Ivanovich P., et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Diabetes Obes. Metab. 2019; 21 (5): 1199–1208.



Сателлитный симпозиум компании Merck

Далее эксперт акцентировала внимание участников симпозиума на месте иНГЛТ-2 в терапии больных СД 2 типа и ХБП, отметив, что в проекте рекомендаций РАЭ 2023 г. они занимают первую строчку среди препаратов для данной популяции с целью снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий, а также для контроля гликемии (уровень убедительности рекомендаций А, достоверность доказательств 1). При выраженной альбуминурии (> 30 мг/ммоль) препаратами первой линии являются канаглифлозин и дапаглифлозин.

Профессор Н.А. Петунина подчеркнула, что в показаниях обновленной инструкции по медицинскому применению препарата канаглифлозин (Инвокана®) отсутствует необходимость наличия выраженной альбуминурии при диабетической нефропатии (> 300 мг/сут), что расширяет возможности его использования¹⁵.

Канаглифлозин назначается в виде моно- и комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами для снижения сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и ренальных (достижения терминальной стадии ХБП, двукратного повышения концентрации креатинина, наступления смерти вследствие ССЗ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности) рисков при СД 2 типа.

Как уже отмечалось, канаглифлозин может ингибировать НГЛТ-2 и НГЛТ-1. За счет ингибирования кишечного НГЛТ-1 замедляется всасывание глюкозы и улучшается контроль постпрандиальной гликемии. Канаглифлозин может улучшать энергетический баланс, подав-

лять оксидативный стресс, воспаление и апоптоз кардиомиоцитов за счет дополнительного блокирования НГЛТ-1 сердца. Канаглифлозин способен ингибировать НГЛТ-1 в головном мозге, что приводит к снижению воспаления, ишемии, оксидативного стресса. Установлено, что ингибирование канаглифлозином почечного НГЛТ-1 способствует дополнительной экскреции глюкозы с мочой.

Возможно, ингибирование почечного НГЛТ-1 станет дополнительным ресурсом в профилактике прогрессирования нефропатии при СД 2 типа.

Известно, что усиленная экспрессия НГЛТ-2 вызывает развитие гиперфльтрации и внутриклубочковой гипертензии. Повышение реабсорбции натрия через НГЛТ-2 приводит к снижению его содержания в дистальном почечном канальце. В результате происходит подавление тубулогломерулярной обратной связи (ТГОС) в нефроне, что обуславливает расширение афферентной артериолы. Увеличение диаметра афферентной артериолы способствует гиперфльтрации и гломерулярной гипертензии. Ингибирование НГЛТ-2 позволяет нормализовать ТГОС в нефроне, снизить гиперфльтрацию и гломерулярную гипертензию.

Кроме того, в клетках почечных канальцев в области плотного пятна (*macula densa*) расположены НГЛТ-1 и NO-синтаза. Внутриканальцевая гипергликемия и повышение уровня глюкозы в области *macula densa* могут спровоцировать экспрессию НГЛТ-1, приводящую к увеличению активности NO-синтазы и образования NO в *macula densa*. Результатом этого станет подавление ТГОС и вазоконстрикции, повышение клубочковой гиперфльтрации.

Таким образом, одновременное ингибирование НГЛТ-1 и НГЛТ-2 может способствовать не только лучшему контролю гликемии, но и ранней нефропротекции при СД 2 типа.

В исследовании CANVAS была продемонстрирована возможность восстановления функции почек у пациентов с сохранной почечной функцией на фоне терапии канаглифлозином¹⁰. Так, канаглифлозин снижал риск прогрессирования альбуминурии на 27% и повышал вероятность регрессии альбуминурии на 70%.

Продемонстрированные в исследовании CANVAS нефропротективные свойства канаглифлозина получили подтверждение в исследовании CREDENCE¹¹. Так, канаглифлозин уменьшал вероятность достижения первичной конечной точки, включающей ТСБП, удвоение уровня креатинина в крови, смерть от почечной недостаточности или сердечно-сосудистой патологии на 30%. В группе канаглифлозина риск удвоения уровня креатинина в сыворотке крови сократился на 40%, достижения ТСБП – на 32%, наступления смерти от сердечно-сосудистых причин – на 22%. Снижение риска достижения первичной конечной точки было сопоставимо при ХБП С2 и С3а-в.

С учетом данных исследования CREDENCE об изменении рСКФ для канаглифлозина была спроектирована гипотетическая модель, продемонстрировавшая, что такое лечение позволяет отсрочить прогрессирование заболевания у типичного участника исследования CREDENCE до начала диализа (рСКФ 10 мл/мин/1,73 м²) на 13 лет. При среднем возрасте участников 63 года отсрочка диализа сокращала траты на лечение одного пациента на 170 тыс. долл. США.

¹⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата Инвокана (версия действительна с 17.08.2022 (CCOS 17.0)).



Канаглифлозин под торговым названием Инвокана® выпускается в двух дозах – 100 и 300 мг. Инвокана® в дозе 100 мг назначается на этапе инициации сахароснижающей терапии пациентам с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м², а также пациентам с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² как продолжение ранее начатой терапии до стадии диализа или пересадки

почки. Препарат Инвокана® в дозе 300 мг показан пациентам с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² при недостаточном контроле гликемии на фоне приема препарата Инвокана® в дозе 100 мг или другого иНГЛТ-2, при необходимости большего снижения массы тела, а также дополнительного эффекта в отношении постпрандиальной гликемии.

В заключение профессор Н.А. Петунина отметила, что канаглифлозин значимо и безопасно замедляет прогрессирование ХБП и является первым иНГЛТ-2 в мире и в нашей стране с зарегистрированным почечным показанием у пациентов с СД 2 типа. Применение канаглифлозина может отсрочить начало диализа у больных СД 2 типа с диабетической нефропатией на 13 лет.



Профессор, д.м.н.
Г.Р. Галстян

По мнению д.м.н., профессора, заместителя директора Института диабетологии, заведующего отделением диабетической стопы Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Гагика Радиковича ГАЛСТ'ЯНА, фундаментом для предотвращения развития осложнений СД 2 типа являются управление гликемией, контроль массы тела, управление сердечно-сосудистыми факторами риска и кардиоренальная протекция с точки зрения выбора сахароснижающих препаратов. Все компоненты важны и взаимосвязаны. Утверждение, что контроль гликемии имеет значение лишь для профилактики микрососудистых

Клинические рекомендации: за сбалансированный подход к лечению

осложнений, ошибочно. Установлено, что множественные проявления микрососудистой патологии (ретинопатия, нефропатия, периферическая нейропатия) дополнительно увеличивают риск развития ССЗ у больных СД 2 типа. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований по оценке безопасности инновационных препаратов (ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (идПП-4), аргПП-1, иНГЛТ-2) продемонстрировал прямую корреляцию между снижением уровня HbA1c и уменьшением риска развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОНСС) у пациентов с СД 2 типа¹⁶.

Был проведен целый ряд исследований с интенсивным контролем глюкозы (n = 27 049) и исследований с оценкой сердечно-сосудистой безопасности инновационных препаратов (n = 120 765). При использовании данных этих исследований для построения гипотетической объединенной концепции «интенсивный контроль гликемии + кардиоренопротективная терапия» оказалось, что при снижении уровня HbA1c на 0,9% сле-

дует ожидать снижения риска ОНСС на 33%¹⁷.

Именно поэтому в российских рекомендациях подчеркивается необходимость многофакторного лечения СД 2 типа. У пациентов с высоким риском АССЗ или наличием АССЗ, ХСН, ХБП включение в схему терапии иНГЛТ-2 или аргПП-1 считается болезнью-модифицирующим подходом.

На каком из этих двух классов препаратов следует остановить свой выбор? Считается, что аргПП-1 благоприятно влияет на исходы, связанные с АССЗ, а иНГЛТ-2 более эффективны в снижении риска госпитализаций по поводу СН и обладают нефропротективными свойствами. Между тем сетевой метаанализ 23 исследований по оценке влияния на кардиоренальные исходы более чем у 181 тыс. пациентов с СД 2 типа подтвердил превосходство иНГЛТ-2 над аргПП-1 в снижении риска развития СН и сопоставимый эффект в снижении риска сердечно-сосудистой и общей смерти. Важно, что на фоне терапии иНГЛТ-2 уменьшался риск инсульта. Так, скорректированное отношение рисков для инсульта/транзиторной ишемической атаки за

¹⁶ Huang C.J., Wang W.T., Sung S.H., et al. Revisiting 'intensive' blood glucose control: a causal directed acyclic graph-guided systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2022; 24: 2341–2352.

¹⁷ Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G., et al. Glycemic control, preexisting cardiovascular disease, and risk of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials and intensive glucose control trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8 (12): e012356.



Сателлитный симпозиум компании Merck

В российских рекомендациях подчеркивается необходимость многофакторного лечения СД 2 типа. У пациентов с высоким риском АССЗ или наличием АССЗ, ХСН, ХБП включение в схему терапии иНГЛТ-2 или арГПП-1 считается болезнью-модифицирующим подходом. Так, арГПП-1 и иНГЛТ-2 обладают высокой эффективностью в управлении гликемией. Кроме того, они ассоциируются с низким риском гипогликемий. Считается, что арГПП-1 благоприятно влияют на исходы, связанные с АССЗ, а иНГЛТ-2 способствуют снижению риска госпитализаций по поводу СН и обладают нефропротективными свойствами

один год лечения составило 0,59 (ДИ 95% 0,54–0,64).

Безусловно, применение более эффективных подходов повышает вероятность достижения целевых показателей глюкозы¹⁸. Однако, по словам профессора Г.Р. Галстяна, необходимо соблюсти баланс между контролем гликемии и риском развития гипогликемии. Высокой эффективностью с точки зрения управления гликемией обладают арГПП-1 и иНГЛТ-2, промежуточной эффективностью – иДПП-4. Дополнительным преимуществом этих классов препаратов является низкий риск гипогликемии.

Важной задачей считается выбор наиболее эффективного препарата внутри одного класса.

В непрямом метаанализе канаглифлозин в дозе 300 мг продемонстрировал наивысшее снижение уровня HbA1c и массы тела среди других представителей иНГЛТ-2. Это не случайно и связано с временной блокадой НГЛТ-1, что обуславливает уменьшение постпрандиальных пиков гликемии, а также подавление секреции глюкагона.

Профессор Г.Р. Галстян представил алгоритм инициации терапии иНГЛТ-2 у ранее получавших другие сахароснижающие препараты. Если пациент принимал

производные сульфонилмочевины и/или инсулин, рекомендуется оценивать уровень HbA1c. При его значении менее 8% необходимо уменьшить дозу производного сульфонилмочевины или отменить его, скорректировать дозу инсулина, назначить консультацию эндокринолога. При уровне HbA1c более 8% можно добавить иНГЛТ-2 без дополнительной консультации эндокринолога. Данный алгоритм правомочно применять у пациентов с рСКФ > 45 мл/мин/1,73 м².

В последние годы во многих международных руководствах снижение массы тела считается целевым вмешательством. В алгоритмах ADA и EASD 2022 г. указано, что если раньше снижение массы тела рассматривалось как стратегия улучшения гликемического контроля и снижения риска ассоциированных с массой тела осложнений, то сегодня снижение массы тела на 5–15% – это основная первичная цель для большинства пациентов с СД 2 типа. Уменьшение массы тела может оказывать болезнью-модифицирующее воздействие и даже привести к ремиссии диабета.

Среди сахароснижающих препаратов выделяют препараты с очень высокой эффективностью в отношении снижения массы тела

(семаглутид), высокой (дулаглутид, лираглутид), промежуточной (другие арГПП-1, иНГЛТ-2) и нейтральной (иДПП-4, метформин). В сравнительном исследовании по оценке влияния канаглифлозина в дозе 300 мг и арГПП-1 (лираглутид, эксенатид, дулаглутид и др.) на снижение веса в рутинной практике через девять месяцев от начала лечения отмечено преимущество первого. Канаглифлозин ассоциировался с наибольшей вероятностью (93%) снижения веса на 5% и более длительным его удержанием. «На мой взгляд, баланс заключается в сочетании назначения препаратов, обладающих возможностью управлять весом, с обучением и программы по изменению образа жизни», – уточнил эксперт.

Ингибиторы НГЛТ-2 можно рассматривать в качестве альтернативы арГПП-1. В проспективном исследовании замена арГПП-1 на канаглифлозин у пациентов с ожирением и СД 2 типа приводила к снижению массы тела на 5,5 кг и уровня HbA1c на 1,69%. У сахароснижающего препарата должны быть сбалансированы эффективность и безопасность. Ингибиторы НГЛТ-2 эффективны в снижении массы тела, гипергликемии, риска сердечно-сосудистых и почечных исходов. Из побочных эффектов следует отметить некоторое увеличение риска развития генитальных инфекций, гиповолемии и кетоацидоза. «Однако плюсы в значительной мере перевешивают минусы. К тому же инфекции в большинстве своем носят легкую и среднюю форму тяжести и хорошо поддаются стандартному лечению. Поэтому случаи прекращения приема глифлозинов по этой причине крайне редки», – подчеркнул профессор Г.Р. Галстян в заключение. 🌟

¹⁸ Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V., et al. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. Clin. Pharmacol. Ther. 2019; 105 (5): 1213–1223.



Опыт и перспективы применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в России

Сахарный диабет (СД) 2 типа характеризуется развитием инвалидизирующих осложнений и значительным снижением качества жизни. Появление на отечественном фармацевтическом рынке агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) с подтвержденными кардиопротективными свойствами позволило не только повысить эффективность лечения, но и улучшить общий прогноз. Обсуждению терапевтических подходов с использованием агониста рецепторов ГПП-1 дулаглутида (Трулисити®) у лиц с СД 2 типа, в том числе с факторами сердечно-сосудистого риска или уже диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании «Свикс Хелскеа». Ведущие российские эксперты отметили, что дулаглутид обладает диабет-модифицирующими и уникальными плейотропными свойствами.

Диабет-модифицирующие свойства агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

Открыла симпозиум заслуженный деятель науки России, академик Российской академии наук, д.м.н., профессор, директор Института диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Марина Владимировна ШЕСТАКОВА. Она отметила, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) являются одной из современных опций для контроля гликемии при сахарном диабете (СД) 2 типа, а также считаются наиболее перспективными при целом ряде других заболеваний, так как обладают широким спектром органопротективных эффектов. Установлено, что агонисты рецепторов ГПП-1 способны положительно влиять на

гликемию, массу тела, артериальное давление, альбуминурию и сердечно-сосудистый риск¹⁻³.

Агонисты рецепторов ГПП-1 доказали эффективность у больных с метаболическими нарушениями, такими как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), а также у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), атеросклерозом, остеоартритом. В настоящее время проводятся исследования возможности их применения при болезни Альцгеймера⁴. Агонисты рецепторов ГПП-1 воздействуют на многие патогенетические звенья СД 2 типа. Как следствие, они обладают более выраженным сахароснижающим действием^{5,6}.

В рамках программы рандомизированных исследований AWARD было убедительно показано, что терапия агонистом рецептора ГПП-1 дулаглутидом приводила к значительному снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). В рамках исследования AWARD-6 пациентов разделили на две группы терапии – группу дулаглутида, вводимого подкожно один раз в неделю, и группу лираглутида, вводимого подкожно один раз в день. В качестве основного критерия эффективности выбрано изменение уровня HbA1c относительно исходного. На фоне лечения дулаглутидом в подгруппе пациентов с исходным уровнем HbA1c более 8,5% отмечалось его снижение на 2,0%, а в подгруппе больных с исходным уровнем HbA1c менее 8,5% – на 1,3%. Выраженный сахароснижающий эффект дулаглутида был доказан в обеих подгруппах. Кроме того,

¹ Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care. 2021; 44 (Suppl. 1): S1–S2.

² Buse J.B., Wexler D.J., Apostolos Tsapas A., et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2020; 63 (2): 221–228.

³ Tomah S., Alkhoury N., Hamdy O. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: where do diabetologists stand? Clin. Diabetes Endocrinol. 2020; 6: 9.

⁴ Peng W., Zhou R., Sun Z.F., et al. Novel insights into the roles and mechanisms of GLP-1 receptor agonists against aging-related diseases. Aging Dis. 2022; 13 (2): 468–490.

⁵ Federici M.O., Gentilella R., Corcos A., et al. Changing the approach to type 2 diabetes treatment: a comparison of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sulphonylureas across the continuum of care. Diabetes Metab. Res. Rev. 2021; 37 (7): e3434.

⁶ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.



Сателлитный симпозиум компании «Свикс Хелскеа»

дулаглутид, принимаемый один раз в неделю, не уступал лираглутиду, принимаемому один раз в день, по среднему значению HbA1c и показателям безопасности⁷.

Влияние агонистов рецепторов ГПП-1 на массу тела, жировую ткань и воспаление реализуется за счет снижения орексигенных факторов, аппетита, трансформации белой жировой ткани в бурую, увеличения базального обмена⁸.

В программе исследований AWARD, в рамках которых у пациентов с СД 2 типа дулаглутид в дозе 1,5 мг/нед применяли как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами, данная терапия сопровождалась уменьшением массы тела^{7, 9-12}.

Сегодня немаловажное значение придается способности препаратов влиять на сердечно-сосудистую систему. В исследовании REWIND доказано положительное влияние агонистов рецепторов ГПП-1 на снижение частоты микро- и макрососудистых осложнений. На фоне терапии дулаглутидом у пациентов с СД 2 типа отмечено существенное сокращение риска развития инфаркта и инсульта, в том числе повторного¹³.

Установлено, что часть защитных и модулирующих сердечно-сосуди-

стых эффектов агонистов рецепторов ГПП-1 опосредуется влиянием на сосудистую стенку, что имеет огромное значение для улучшения прогноза у пациентов с СД 2 типа, получающих инкретиннаправленную терапию.

Как отметила эксперт, применение агонистов рецепторов ГПП-1 приводит к снижению воспаления, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, поэтому данный класс препаратов особо показан лицам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями¹⁴.

Подтверждена также способность агонистов рецепторов ГПП-1 воздействовать на почки. Препараты данного класса снижают альбуминурию за счет влияния на процессы воспаления, продукцию фиброгенных цитокинов, оксидативный стресс, инфильтрацию макрофагами и склеротические процессы в почках¹⁵.

По словам профессора М.В. Шестаковой, на сегодняшний день изучаются потенциальные пути воздействия агонистов рецепторов ГПП-1 на печень. В ряде работ отмечен их эффект в отношении снижения фиброза печени и воспаления, увеличения оксигенации гепатоцитов¹⁶. Кроме того, терапия дулаглутидом способствовала снижению содержания жировой ткани в печени при НАЖБП у пациентов с СД 2 типа¹⁷.

Таким образом, агонисты рецепторов ГПП-1 в перспективе могут рассматриваться для лечения НАЖБП.

Интерес могут представлять исследования эффекта агонистов рецепторов ГПП-1 на центральную нервную систему и когнитивные функции. К возможным механизмам нейропротективного воздействия относят уменьшение оксидативного стресса, нейронального воспаления и нейротоксичности, увеличение нейрогенеза и синаптической пластичности. Агонисты рецепторов ГПП-1 предотвращают апоптоз нейронов, обеспечивают инсулиновый сигналинг в головном мозге¹⁸.

У получавших дулаглутид зафиксировано снижение риска существенных когнитивных нарушений на 14%¹⁹.

Продemonстрирован также потенциальный нейропротективный эффект агонистов рецепторов ГПП-1 при болезни Альцгеймера. Предварительные данные позволяют сделать вывод о снижении нейронального воспаления, оксидативного стресса, апоптоза нейронов и нейротоксичности, а также об улучшении пролиферации клеток и синаптической пластичности на фоне такого лечения²⁰.

Получены данные об эффектах агонистов рецепторов ГПП-1 на кост-

⁷ Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T., et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014; 384 (9951): 1349–1357.

⁸ Ladenheim E.E. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 1867–1875.

⁹ Nauck M., Weinstock R.S., Umpierrez G.E., et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014; 37 (8): 2149–2158.

¹⁰ Wysham C., Blevins T., Arakaki R., et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*. 2014; 37 (8): 2159–2167.

¹¹ Giorgino F., Benroubi M., Sun J.H., et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*. 2015; 38 (12): 2241–2249.

¹² Blonde L., Jendle J., Gross J., et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*. 2015; 385 (9982): 2057–2066.

¹³ Drucker D.J. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2016; 24 (1): 15–30.

¹⁴ Ussher J.R., Drucker D.J. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr. Rev.* 2012; 33 (2): 187–215.

¹⁵ Greco E.V., Russo G., Giandalia A., et al. GLP-1 receptor agonists and kidney protection. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (6): 233.

¹⁶ Drucker D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018; 27 (4): 740–756.

¹⁷ Kuchay M.S., Krishan S., Mishra S.K., et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia*. 2020; 63 (11): 2434–2445.

¹⁸ Yaribeygi H., Rashidy-Pour A., Atkin S.L., et al. GLP-1 mimetics and cognition. *Life Sci*. 2021; 264: 118645.

¹⁹ Cukierman-Yaffe T., Gerstein H.C., Colhoun H.M., et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19 (7): 582–590.

²⁰ Du H., Meng X., Yao Y., Xu J. The mechanism and efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of Alzheimer's disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 1033479.



ный метаболизм. Так, на фоне их применения повышалась минеральная плотность кости и, соответственно, снижался риск переломов²¹.

Все вышесказанное подтверждает защитную роль агонистов рецепторов ГПП-1 от процесса старения и, следовательно, эффективность для профилактики и лечения заболеваний, ассоциированных со старением,

таких как СД 2 типа, ожирение, атеросклероз, остеопороз, остеоартрит, ХБП, АГ, НАЖБП, когнитивные расстройства²².

В заключение профессор М.В. Шестакова подчеркнула, что разнонаправленный механизм действия агонистов рецепторов ГПП-1 позволяет отнести их к болезнь-модифицирующей линии терапии СД 2 типа. Препараты

данного класса эффективно и безопасно снижают гликемию, положительно влияют на массу тела и воспаление. Терапия агонистами рецепторов ГПП-1, в частности препаратом Трулисити®, обеспечивает кардио- и нефропротективные эффекты и может использоваться как для вторичной, так и для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Управление гликемией и профилактика атеросклеротических осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа

Продолжил симпозиум д.м.н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Гагик Радикович ГАЛСТЯН. Выступающий отметил, что атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания являются ключевым фактором микрососудистых осложнений при СД 2 типа. При этом у лиц с СД 2 типа атеросклеротические заболевания носят прогрессирующий характер и имеют специфические особенности. Известно, что при ишемической болезни сердца в данной когорте происходит более выраженное, обширное и диффузное поражение коронарных артерий по сравнению с пациентами без диабета. При цереброваскулярных заболеваниях нарушения кровоснабжения головного мозга более тяжелые.

Самым частым сосудистым нарушением у пациентов с СД 2 типа считается блокировка или нарушение кровоснабжения верхних и нижних конечностей. Наличие заболеваний периферических артерий считается прогностическим маркером сосудистого неблагополучия^{23, 24}.

Как известно, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смерти лиц с СД 2 типа.

Прогностическое значение для выживаемости и сердечно-сосудистых рисков имеет возраст на момент постановки диагноза СД 2 типа. Показано, что у пациентов с СД 2 типа, диагностированным до 40–50 лет, имел место самый высокий риск большинства исходов²⁵.

Очевидно, что комплекс мероприятий по сохранению здорового образа жизни (отказ от курения, правильный режим питания, физическая активность, контроль массы тела) имеет определяющее значение для профилактики появления факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день в медицинской практике существует условное разделение на первичную и вторичную профилактику риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство пациентов с СД 2 типа нуждаются в мерах первичной профилактики, направленных на управление уже имеющимися модифицируемыми факторами риска для предотвращения развития

сердечно-сосудистых событий (инфарктов, инсультов). На этапе вторичной профилактики целью мероприятий является раннее выявление и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний и др.) до возникновения критически необратимых нарушений в органах-мишенях.

Согласно международным и национальным рекомендациям, пациентам с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или признаками высокого риска его развития (возраст старше 55 лет, гипертрофия левого желудочка или возраст старше 50 лет, стеноз коронарных, сонных артерий или артерий нижних конечностей) показаны агонисты рецепторов ГПП-1. В качестве альтернативы могут быть рассмотрены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2). При этом последние рекомендованы как приоритетные при наличии сердечной недостаточности, тогда как агонисты рецепторов ГПП-1 – при наличии сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза²⁶.

В уже упомянутом выше исследовании REWIND дулаглутид (Трулисити®) обеспечивал статистически значимое снижение общего

²¹ Lim S., Kim K.M., Nauck M.A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class effects versus individual patterns. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018; 29 (4): 238–248.

²² Peng W., Zhou R., Sun Z.F., et al. Novel insights into the roles and mechanisms of glp-1 receptor agonists against aging-related diseases. *Aging Dis.* 2022; 13 (2): 468–490.

²³ Valensi P., Henry P., Boccara F., et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology. *Diabetes Metab.* 2021; 47 (2): 101185.

²⁴ Munshi M.N. Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care.* 2017; 40 (4): 461–467.

²⁵ Sattar N., Rawshani A., Franzén S., et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation.* 2019; 139 (19): 2228–2237.

²⁶ Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care.* 2022; 45 (Suppl. 1): S144–S174.



Сателлитный симпозиум компании «Свикс Хелскеа»

числа сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. Первичная конечная точка исследования включала основные исходы – нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и смерть от сердечно-сосудистых событий (ЗР-МАСЕ). Дулаглутид по сравнению с плацебо снижал частоту достижения первичной комбинированной конечной точки на 12%. Следует отметить, что эффективность дулаглутиды в сокращении частоты сердечно-сосудистых исходов отмечена как у пациентов с факторами риска, так и у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями²⁷. Важно, что в рамках исследования устойчивое снижение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось для всех трех компонентов ЗР-МАСЕ, причем наибольший вклад внес инсульт. Согласно данным анализа результатов исследования REWIND, на фоне лечения дулаглутидом по сравнению с применением плацебо зафиксировано уменьшение риска всех видов инсульта на 24%. Дулаглутид сокращал риск развития нефатального инсульта на 26%, ишемического инсульта – на 25%, без увеличения риска развития геморагического инсульта. Более того, терапия дулаглутидом снижала риск развития любого инвалидизирующего инсульта на 26%²⁸. Недавно проведенный постанализ результатов исследования REWIND продемонстрировал различие сердечно-сосудистого статуса у пациентов с СД 2 типа в зависимости от пола. Установлено, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин с СД 2 типа ниже, чем среди мужчин того же

возраста. Однако риск развития инсульта у женщин и мужчин был сопоставимым²⁹.

Далее профессор Г.Р. Галстян подчеркнул важность решения проблемы избыточной массы тела у больных СД 2 типа. Адекватный подход к коррекции массы тела необходим для эффективного лечения заболевания, а также улучшения качества и прогноза жизни.

В исследованиях установлено, что у больных СД 2 типа на фоне лечения дулаглутидом (Трулисити®) наблюдалось устойчивое снижение массы тела независимо от фоновой терапии⁹. Эти результаты подтверждают данные реальной клинической практики – у пациентов с СД 2 типа терапия дулаглутидом приводила к потере до 6,4 кг массы тела³⁰.

Профессор Г.Р. Галстян отметил, что соотношение окружности талии к окружности бедер является независимым фактором риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий. Обзор данных исследования REWIND показал, что в скорректированной модели по полу и возрасту на каждую единицу увеличения соотношения окружности талии к окружности бедер приходилось повышение риска наступления МАСЕ в 3,5 раза и показателя сердечно-сосудистой смерти в 5,5 раза³¹.

Таким образом, одной из целей лечения пациентов с СД 2 типа должно стать динамическое снижение и контроль массы тела в долгосрочной перспективе для уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе атеросклеротического генеза. Наиболее благоприятным профилем действия

в отношении динамики массы тела характеризуются агонисты рецепторов ГПП-1.

Среди всех сахароснижающих препаратов неинсулинового ряда агонисты рецепторов ГПП-1 по праву занимают первое место по сахароснижающей эффективности, особенно при более раннем назначении.

Профессор Г.Р. Галстян напомнил аудитории, что дулаглутид обладает дополнительными негликемическими эффектами, в частности оказывает положительное влияние на профиль липидов и АГ. Так, на фоне терапии дулаглутидом наблюдалось снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и систолического артериального давления независимо от степени снижения гликемии²⁷. В другом исследовании у получавших дулаглутид наблюдались значительно более низкие значения среднего диастолического артериального давления, индекса массы тела (ИМТ), общего холестерина и холестерина ЛПНП³². В этом же исследовании показано, что важным условием для достижения антиатерогенного эффекта терапии агонистами рецепторов ГПП-1 является назначение длительного курса.

В современных отечественных клинических рекомендациях по лечению СД 2 типа агонисты рецепторов ГПП-1 указаны в качестве методов первичной профилактики у лиц с высоким риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, а именно дулаглутид, а также в качестве способов вторичной профилактики у лиц с уже развившимися атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями

²⁷ Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394 (10193): 121–130.

²⁸ Gerstein H.C., Hart R., Colhoun H.M., et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8 (2): 106–114.

²⁹ Ferrannini G., Maldonado J.M., Raha S., et al. Gender differences in cardiovascular risk, treatment, and outcomes: a post hoc analysis from the REWIND trial. *Scand. Cardiovasc. J*. 2023; 57 (1): 2166101.

³⁰ Robinson S., Boye K.S., Mody R., et al. Real-world effectiveness of dulaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: a literature review. *Diabetes Ther*. 2020; 11 (7): 1437–1466.

³¹ Franek E., Pais P., Basile J.N., et al. REWIND data on obesity and cardiovascular (CV) health: waist-to-hip ratio (WHR) independently predicted CV outcomes // https://diabetesjournals.org/diabetes/article/70/Supplement_1/376-P/140116/376-P-REWIND-Data-on-Obesity-and-Cardiovascular-CV.

³² Tuttolomondo A., Cirrincione A., Casuccio A., et al. Efficacy of dulaglutide on vascular health indexes in subjects with type 2 diabetes: a randomized trial. *Cardiovasc. Diabetol*. 2021; 20 (1): 1.



ями, в частности семаглутид и лираглутид³³.

Заканчивая свое выступление, профессор Г.Р. Галстян отметил, что агонисты рецепторов ГПП-1 – класс препаратов, имеющий убедитель-

ную доказательную базу в отношении кардиопротективного действия и рекомендованный с целью снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа. Раннее начало терапии дулаглутидом

(Трулисити®) на этапе первичной профилактики, а также на этапе вторичной профилактики позволяет снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Практические аспекты применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

Как отметила в начале своего выступления д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Татьяна Юльевна ДЕМИДОВА, появление инновационных лекарственных препаратов инкретинового ряда, прежде всего агонистов рецепторов ГПП-1, открыло новую эпоху в лечении СД 2 типа.

Далее эксперт представила клинический пример применения агонистов рецепторов ГПП-1 у пациента с СД 2 типа. Пациент К., 58 лет. Обратился за помощью в августе 2022 г. Страдает СД 2 типа в течение пяти лет. Наследственный анамнез отягощен по СД 2 типа и ишемической болезни сердца по отцовской линии. Пациент курит, рекомендации по питанию и физической активности соблюдает нерегулярно. Стиль жизни сидячий, малоподвижный, рабочий день ненормированный. При обследовании в апреле 2023 г.: уровень HbA1c – 8,3%, ИМТ – 31,2 кг/м², рост – 186 см, масса тела – 108 кг, артериальное давление – 160/80 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии. При проведении лабораторных исследований: уровень холестерина – 6,1 ммоль/л, холестерина ЛПНП – 3,7 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности – 1,2 ммоль/л, триглицеридов – 2,9 ммоль/л, микроальбуминурия при сохранной расчетной скорости клубочковой фильтрации – 72 мл/мин/1,73 м². Уровень триглицеридов свидетельствует о распространенном липотоксико-

зе, потенциальной эктопии жировой ткани. Альбуминурия может быть предиктором ранних фибротических изменений почек.

По словам эксперта, СД 2 типа, АГ и курение наряду с дислипидемией и ожирением относятся к факторам высокого сердечно-сосудистого риска. С учетом наличия у пациента перечисленных факторов его можно отнести к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска даже в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний. Как следствие, он будет нуждаться в профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. По этой причине в данном случае назначение агонистов рецепторов ГПП-1 является важным клиническим подходом.

Из анамнеза известно, что пациент К. страдает АГ в течение восьми лет, калькулезным холециститом – в течение трех лет. Жалуется на эректильную дисфункцию. Страдает диабетической полинейропатией и ХБП. СД 2 типа диагностирован в 2018 г. После постановки диагноза в течение года получал метформин, на второй год лечения добавлен гликлазид в дозе 30 мг. С 2020 г. в связи с ухудшением гликемии доза гликлазида увеличена до 120 мг. Подобранный терапию пациент получает в течение трех лет. На фоне лечения отмечена негативная динамика массы тела – за пять лет увеличилась на 7 кг, достигнув 115 кг (ИМТ – 33,2 кг/м²). В целом пациент заинтересован в эффективном лечении, хочет сохранить свой текущий образ жизни и активность.

Современный подход к терапии СД 2 типа базируется на необходимости достижения множественных целей, таких как кардиоренальная протекция, управление кардиоваскулярными факторами риска, гликемией и массой тела³⁴.

По словам профессора Т.Ю. Демидовой, в данном клиническом случае, несмотря на проводимую терапию, цели лечения не были достигнуты, включая контроль гликемии, снижение массы тела и коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска. У пациента сохранялась высокая вариабельность показателей глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы.

Как известно, тактика ведения пациента с СД 2 типа в первую очередь должна включать контроль уровня глюкозы в крови с использованием современных сахароснижающих препаратов. Индивидуальные цели терапии будут зависеть от следующих факторов³⁵:

- возраста пациента;
- ожидаемой продолжительности жизни;
- функциональной зависимости;
- наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний;
- риска тяжелой гипогликемии.

В данном клиническом случае целевой уровень HbA1c был выбран в пределах 6,5–7,0% с учетом возраста, отсутствия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и общей сохранности пациента.

Какой вариант терапии будет оптимальным?

Согласно последним международным рекомендациям, следует выбирать лечение с эффективностью, достаточной для достижения целей³⁴. Очень высокая сахароснижающая эффективность

³³ Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2.

³⁴ Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022; 45 (11): 2753–2786.

³⁵ Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019.


трулисити®
дулаглутид инъекция 1 раз в неделю

ДОСТИЧЬ БОЛЬШЕГО МЕНЬШИМИ УСИЛИЯМИ



Высокая эффективность
в снижении HbA1c^{1,2}



Устойчивое снижение
массы тела^{1,2}



Снижение риска развития
больших сердечно-сосудистых событий
у пациентов с АССЗ* и факторами риска^{3,4}



Удобное применение
и высокая приверженность терапии^{5,6}



РЕКЛАМА

Только для работников здравоохранения

*АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

1. Robinson S, et al. Diabetes Ther (2020) 11:1437–66; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Трулисити® <https://grfs.rosminzdrav.ru/>; 3. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019 Jul 13;394(10193):121-30; 4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М.; 2023; 5. Matza LS, et al. Diabetes Obes Metab. 2020 Mar;22(3):355-64; 6. Mody R, et al. Diabetes Obes Metab. 2021 Jan;23(1):106-15.

Регистрационный номер: ЛП-№(011078)-(РГ-РУ) от 7/27/2022. Торговое название препарата: ТРУЛИСИТИ® Международное (непатентованное) название: дулаглутид. Показания к применению: препарат Трулисити® показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа с недостаточным гликемическим контролем на фоне диеты и физических упражнений в виде: монотерапии у пациентов, которым не показано применение метформина по причине непереносимости или наличия противопоказаний; комбинированной терапии в сочетании с другими лекарственными препаратами для терапии сахарного диабета. Для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода) у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в качестве дополнения к стандартной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Противопоказания: гиперчувствительность к дулаглутиду или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; терминальная стадия почечной недостаточности (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²); хроническая сердечная недостаточность (ХСН III или IV функционального класса (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA); беременность; период грудного вскармливания; тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в т.ч. тяжелый парез желудка; острый панкреатит; у пациентов с личным или семейным анамнезом медуллярного рака щитовидной железы; у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения дулаглутида в данной возрастной группе). С осторожностью у пациентов, принимающих пероральные препараты, которые требуют быстрого всасывания в ЖКТ; у пациентов с ХСН II и III функционального класса (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA). Способ применения и дозы: препарат Трулисити® следует вводить подкожно в область живота, бедра или плеча. Препарат нельзя вводить внутривенно или внутримышечно. Препарат можно вводить в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи. Монотерапия: рекомендуемая доза составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза составляет 1,5 мг 1 раз в неделю. При добавлении дулаглутида к текущей терапии метформин и/или пiogлитазоном прием метформина и/или пiogлитазоном можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутида к текущей терапии метформин и/или SGLT2i прием метформина и SGLT2i можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутида к текущей терапии производным сульфонилмочевины или инсулином, особенно в случаях начала терапии препаратом Трулисити®, требуется проведение самоконтроля, так как может потребоваться коррекция дозы инсулина для коррекции дозы дулаглутида не требуется. В случае комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином, особенно в случаях начала терапии препаратом Трулисити®, требуется проведение самоконтроля, так как может потребоваться коррекция дозы инсулина или производного сульфонилмочевины. Рекомендуются пошаговое снижение дозы инсулина. Побочное действие: наиболее частыми НР в клинических исследованиях были реакции со стороны ЖКТ, включая тошноту, рвоту и диарею. В целом, данные реакции были легкими или средней тяжести и временными по характеру; (очень часто: ≥ 1/10; часто: ≥ 1/100 – < 1/10; нечасто: ≥ 1/1000 – < 1/100; редко: > 1/10000 – < 1/1000; очень редко: < 1/10000; частота не известна (невозможно установить на основании имеющихся данных)). Очень часто: гипогликемия* (при применении в сочетании с инсулином, глимеиридом, метформиниом* или метформиниом и глимеиридом), тошнота, диарея, рвота, боль в животе. Часто: гипогликемия* (при применении в качестве монотерапии или в сочетании с метформиниом и пiogлитазоном), снижение аппетита, диспепсия, запор, метеоризм, вздутие живота, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, отрыжка, слабость, синусовая тахикардия, атриовентрикулярная блокада первой степени. Нечасто: гиперчувствительность, обезвоживание, холелитиаз, холестит; реакции в месте введения. Редко: анафилактическая реакция, острый панкреатит; задержка опорожнения желудка, ангионевротический отек. Частота неизвестна: немеханическая ишемичная непроходимость. (Пострегистрационный опыт применения, документированная симптоматическая гипогликемия с концентрацией глюкозы крови ≤ 3,9 ммоль/л. Только для дулаглутида в дозе 1,5 мг. Частота нежелательных реакций для дулаглутида в дозе 0,75 мг соответствует более низкой категории). Форма выпуска: раствор для подкожного введения 0,75 мг/0,5 мл или 1,5 мг/0,5 мл. По 0,5 мл раствора в шприц вместимостью 1 мл из нейтрального стекла типа 1 с небольшим ободком, укупоренный с одной стороны резиновым плунжером, а с другой стороны снабженный иглой для инъекций 29 G с защитным колпачком для инъекционных игл. Шприц встраивают в шприц-ручку. По 4 шприц-ручки в пачке картонной. Условия хранения: Хранить в холодильнике (2 - 8°C). Не замораживать. Хранить в оригинальной пачке картонной для защиты от света. Находящийся в использовании препарат допускается хранить при температуре не выше 30 °C в течение 14 дней. Наименования и адреса производственных площадок: Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка: Эли Лилли энд Компани, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana, 46285, USA, Эли Лилли Италия С.П.А., Via Gramsci, 731-733, 50019 Sesto Fiorentino (Florence), Italy. ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28. Производительство в России: Московское Представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, тел. +7 (495) 258-50-01, адрес электронной почты ru.contact@lilly.com. PM-RU-2023-7-3480 Дата одобрения: июль 2023

ООО «Свикс Хелскеа» 123001, Москва, Трехпрудный пер., д. 4, стр. 1,
тел. +7 (495) 981-53-54, medinfo@swixxbiopharma.com

ООО «Лилли Фарма» 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
тел. + 7 495 258 50 01 факс + 7 495 258 50 05





PP-DG-RU-2491 август 2023



отмечена у инсулина и агониста рецепторов ГПП-1 дулаглутид.

Далее профессор Т.Ю. Демидова подробно рассмотрела возможные варианты дальнейшей тактики сахароснижающей терапии у пациента К. Она подчеркнула, что можно продолжить прием метформина в дозе 2000 мг/сут, но отменить или снизить дозу гликлазида, поскольку он стимулирует чувство голода и увеличивает риск развития гипогликемии. Несмотря на низкий риск развития гипогликемии на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами из класса ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) или НГЛТ-2 в составе трехкомпонентной терапии, их применение может быть малоэффективным в снижении уровня HbA1c. Назначение базального инсулина может улучшить гликемический контроль, при этом способствовать увеличению массы тела и риска гипогликемий. Однако пациент не готов к старту инсулинотерапии и ежедневным инъекциям. Кроме того, при выборе данной тактики не будет оказано положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Таким образом, оптимальной терапевтической опцией в данном случае является агонист рецепторов ГПП-1 дулаглутид, характеризующийся высокой сахароснижающей эффективностью, способностью снижать массу тела, артериальное давление и чувство голода и, самое главное, риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений. К преимуществам применения агонистов рецепторов ГПП-1 относят и длительность эффекта. В исследованиях последних лет показано, что на фоне терапии дулаглутидом (препаратом Трулисити®) достигнутый целевой уровень HbA1c сохранялся на протяжении 5,4 года²⁷. Поэтому у пациента К. в случае назначения дулаглутидом можно ожидать как минимум пятилетнего сохранения достигнутого уровня HbA1c. Возвращаясь к современным стандартам по оказанию помощи пациентам с СД 2 типа, профессор Т.Ю. Демидо-

ва подчеркнула, что в начале инъекционной терапии с целью снижения уровня HbA1c для большинства пациентов следует рассмотреть возможность назначения агонистов рецепторов ГПП-1. Инсулин, как первый инъекционный препарат, показан при клинических признаках катаболизма и гипергликемии, уровне HbA1c более 10 ммоль/л и глюкозы в крови более 16,7 ммоль/л, СД 1 типа³⁶.

В представленном клиническом случае пациенту не показано начало терапии с инсулина. Для инициации инъекционной терапии следует использовать агонист рецепторов ГПП-1 дулаглутид (Трулисити®) в дозе 1,5 мг/нед.

Анализ результатов исследований свидетельствует, что дулаглутид обладает более высокой эффективностью в снижении уровня HbA1c > 1% по сравнению с инсулином гларгин. Так, прием дулаглутидом в дозе 1,5 мг/нед обеспечивал большее снижение уровня HbA1c и потерю массы тела по сравнению с ежедневным введением инсулина гларгин¹¹. Терапия агонистами рецепторов ГПП-1 не только позволяет достичь целевые гликемические и метаболические параметры, но и обеспечивает потенциальное профилактическое воздействие в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек.

В рассматриваемом клиническом случае у пациента К. наблюдаются факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: отягощенный наследственный анамнез, вредные привычки (курение), повышенный уровень HbA1c, не поддающийся терапии, высокий ИМТ, нарушение липидного профиля. С целью управления гликемией, кардиоваскулярными факторами риска и для кардиоренальной протекции больному показан агонист рецепторов ГПП-1 дулаглутид.

Итак, дулаглутид (Трулисити®) показан в виде моно- и комбинированной терапии пациентам с СД 2 типа с недостаточным гликемическим контролем. В виде монотерапии он назначается больным, которым не рекомендо-

вано применение метформина из-за непереносимости или наличия противопоказаний. Кроме того, препарат применяется для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с СД 2 типа и множественными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве дополнения к стандартному лечению.

Как отметила эксперт, качество жизни и удовлетворенность лечением пациентов с СД 2 типа имеют приоритетное значение при выборе метода терапии. Препарат Трулисити® выпускается в форме раствора для инъекций в уникальной шприц-ручке, которая содержит одну еженедельную дозу препарата (0,75 мг/0,5 мл или 1,5 мг/0,5 мг). Каждая шприц-ручка предназначена для введения только одной дозы. При применении препарата не требуется титрации дозы, а также смешивания компонентов. Шприц-ручка проста в использовании и удобна для самостоятельных инъекций.

Использование препарата Трулисити® один раз в неделю позволяет обеспечить высокое качество жизни больных, без ограничения текущего образа жизни, и приверженность лечению³⁷.

Подводя итог, профессор Т.Ю. Демидова отметила, что динамическое наблюдение за пациентом подтвердило высокую эффективность препарата Трулисити® в лечении СД 2 типа. Пациент начал получать терапию дулаглутидом в дозе 1,5 мг/нед в ноябре 2022 г. Во время последнего визита в мае 2023 г. был достигнут гликемический контроль (уровень HbA1c – 6,5%), значительно снизились масса тела и ИМТ, нормализовались артериальное давление, уровень триглицеридов и холестерина ЛПНП.

Данные реальной клинической практики подтверждают высокую эффективность агонистов рецепторов ГПП-1 в контроле гликемии, первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа. 🌟

³⁶ ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes – 2023. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Suppl. 1): S140–S157.

³⁷ Лекарственный препарат Трулисити ЛП-№(001078)-(РГ-РУ) от 7/27/2022. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза (eaeunion.org).



XXII
городская
научно-
практическая
конференция

Эндокринные аспекты в педиатрии

21-22 ноября
2023

здание
правительства
Москвы
Новый Арбат,
36





Андрогенный дефицит у мужчин: причины и методы коррекции

Проблема андрогенного дефицита у мужчин не теряет своей актуальности в силу большой распространенности и существенного вклада в развитие метаболических нарушений. Обсуждению взаимосвязи мужского андрогенного дефицита с инсулинорезистентностью, ожирением, сахарным диабетом 2 типа, а также современных методов лечения был посвящен симпозиум компании Besins Healthcare RUS, состоявшийся в рамках конференции «Коморбидный пациент с сахарным диабетом» (Санкт-Петербург, 16 июня 2023 г.).

Патогенетические механизмы инсулинорезистентности и пути ее преодоления

Под инсулинорезистентностью понимают неспособность тканый реагировать на нормальный уровень инсулина. Как отметил заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических заболеваний Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, в мышцах и жировой ткани нарушается захват глюкозы миоцитами и адипоцитами с помощью глюкозного транспортера 4, в печени увеличивается синтез глюкозы, усиливается распад гликогена и уменьшается его накопление. Это сопровождается повышением гликемии.

Эффекты инсулина реализуются посредством ряда реакций при активации инсулиновых рецепторов. Активированные инсулиновые рецепторы взаимодействуют с субстратами инсулиновых рецепторов, от степени фосфорилирования которых зависит чувствительность клеток к инсули-

ну. Инсулин с помощью субстрата активирует фосфатидилинозитол-3-киназу, которая в свою очередь стимулирует транслокацию на мембрану глюкозного транспортера 4, при участии которого осуществляется трансмембранный перенос глюкозы в клетку^{1,2}.

В большинстве случаев инсулинорезистентность вызвана дефектами передачи инсулинового сигнала на пострецепторном уровне и является следствием двух патогенетически взаимосвязанных факторов: повышенного уровня свободных жирных кислот и воспаления. Действие каждого из них сопровождается нарушением фосфорилирования тирозина в рецепторе инсулина и инсулинзависимом субстрате, что прерывает передачу сигнала инсулина в клетку. Безусловно, инсулинорезистентность является ведущим патогенетическим фактором СД 2 типа. Установлено, что при наличии резистентности к инсулину СД 2 типа развивается в течение 10–15 лет³.

Инсулинорезистентность также признана фактором риска развития ожирения, сердечно-сосудистых за-

болеваний, онкопатологии, неалкогольной жировой болезни печени, эректильной дисфункции, ревматоидного артрита, деменции.

С помощью каких медикаментозных вмешательств можно повысить чувствительность клеток к инсулину?

Метформин оказывает мощное влияние на печень, снижая глюконеогенез. Он также способствует повышению захвата глюкозы в мышцах, снижению уровня свободных жирных кислот, уменьшению всасывания глюкозы в кишечнике. В результате уменьшается гипергликемия и повышается чувствительность клеток к инсулину. Следует помнить, что метформин имеет широкий спектр противопоказаний и при длительном приеме может вызывать развитие нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Тестостерон является мощным сенситайзером инсулина. Он повышает чувствительность к инсулину скелетной и мышечной тканей. Было показано, что под влиянием тестостерона уменьшается жировая масса (-2,0 кг), увеличивается тощая костно-мышечная масса (+2,7 кг), что приводит к снижению инсулинорезистентности⁴.

Установлена также связь между инсулинорезистентностью и гипогонадизмом⁵. С одной стороны, дефицит

¹ Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. Ожирение и метаболизм. 2020; 17 (1): 48–55.

² Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3 (10(II)): 116–122.

³ Аметов А.С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали. Проблемы эндокринологии. 2002; 48 (3): 31–37.

⁴ Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. J. Endocrinol. 2014; 220 (3): R37–55.

⁵ Dhindsa S., Ghanim H., Batra M., et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2016; 39 (1): 82–91.



Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS

тестостерона признан стимулирующим фактором возрастания уровня висцеральных адипоцитов, развития ожирения и инсулинорезистентности. С другой – ожирение и ассоциированная с ним инсулинорезистентность способны усугубить дефицит андрогенов. Ароматаза избыточной жировой ткани способствует превращению тестостерона и андростендиона в эстрогены. Эстрогены снижают синтез гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи, подавляя секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона и лютеинизирующего гормона с фолликулостимулирующим гормоном, что приводит к снижению синтеза тестостерона в клетках Лейди-га, нарушениям сперматогенеза и репродуктивной функции.

Дефицит тестостерона вносит существенный вклад в метаболические нарушения. Низкие уровни тестостерона являются предикторами развития инсулинорезистентности, нарушения толерантности к глюкозе, повышения уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, снижения уровня липопротеинов высокой плотности⁶. К последствиям дефицита тестостерона относят метаболический синдром и повышение риска развития СД 2 типа.

Выявлена обратная связь между окружностью талии (ОТ) (показатель висцерального ожирения) и уровнем тестостерона у мужчин всех возрастных групп. По словам профессора А.М. Мкртумяна, оценивая статус пациента, важно не только рассчитывать индекс массы тела (ИМТ), но и определять ОТ, так как этот показатель лучше раскрывает суть изменений. Показано, что у 54,4% мужчин с ожирением имеет место низкий уровень тестостерона. При этом уровень тестостерона у мужчин среднего возраста с ожирением

на 30% ниже, чем у мужчин такого же возраста с нормальной массой тела⁷. У мужчин с низким уровнем тестостерона риск развития инсулинорезистентности и СД 2 типа на 58% выше, чем у мужчин с нормальным уровнем андрогенов⁸.

Основными причинами развития дефицита тестостерона у мужчин с ожирением признаны увеличение объема жировой ткани, усиление в жировой ткани ароматизации андрогенов в эстрогены, повышение концентрации эстрогенов в крови, снижение синтеза гонадотропина по механизму отрицательной обратной связи и синтеза тестостерона, инсулинорезистентность.

Клинические симптомы андрогенной недостаточности подтверждаются лабораторными данными, в частности содержанием общего тестостерона. При уровне тестостерона менее 15,0 нмоль/л наблюдаются утрата либидо, бодрости, избыточная масса тела (ИМТ более 25 кг/м²), от 12 до 8 нмоль/л – ожирение, подавленное настроение, нарушения сна, снижение концентрации внимания, СД 2 типа, менее 8 нмоль/л – приливы, эректильная дисфункция.

В проекте российских клинических рекомендаций по гипогонадизму 2021 г. указано, что в амбулаторной практике следует определять уровни тестостерона у всех мужчин с ожирением и СД 2 типа (скрининг) вне зависимости от наличия симптомов, ассоциированных с дефицитом тестостерона.

В одноцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах TESEO оценивалось применение метформина, тестостерона или их комбинации у гипогонадных мужчин с ожирением⁹. В исследовании

приняли участие мужчины с ожирением, низким уровнем тестостерона и без СД. Всего в него было включено 106 человек. Их средний возраст составил 37,9 года, ИМТ – 42,4 кг/м².

Пациенты были разделены на четыре группы: группу плацебо (n=26) с применением дважды в день таблеток-плацебо и плацебо-инъекций тестостерона, группу метформина (n=27) с применением дважды в день таблеток метформина и плацебо-инъекций тестостерона, группу тестостерона (n=26) с приемом дважды в день плацебо-таблеток и инъекций тестостерона, группу метформина и тестостерона (n=27) с приемом дважды в день таблеток метформина и инъекций тестостерона. Первичный критерий эффективности – изменение инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR). Период наблюдения составил один год.

Статистически значимых различий между группой метформина и группой тестостерона в снижении инсулинорезистентности не выявлено. Так, в группе метформина значения индекса НОМА-IR уменьшились на 2,4, в группе тестостерона – на 2,7 по сравнению с плацебо. Это свидетельствовало о том, что метформин и тестостерон одинаково эффективно повышают чувствительность к инсулину.

В другом исследовании добавление трансдермального Андрогеля к диете и физическим упражнениям способствовало повышению чувствительности клеток к инсулину у гипогонадных мужчин с впервые выявленным СД 2 типа¹⁰. Метаанализ, проведенный S.H. Kim и соавт., продемонстрировал способность тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) улучшать метаболический профиль мужчин с возрастным гипогона-

⁶ Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. J. Endocrinol. 2013; 217 (3): R25–45.

⁷ Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C., et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. Int. J. Clin. Pract. 2006; 60 (7): 762–769.

⁸ Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O., et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. Diabetes Care. 2000; 23 (4): 490–494.

⁹ Fernández-García J.C., Barrios-Rodríguez R., Asenjo-Plaza M., et al. Metformin, testosterone, or both in men with obesity and low testosterone: a double-blind, parallel-group, randomized controlled trial. Metabolism. 2022; 136: 155290.

¹⁰ Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. J. Androl. 2009; 30 (6): 726–733.



дизмом¹¹. В исследовании А. Yassin и соавт. с восьмилетним периодом наблюдения установлено, что длительная ТЗТ предотвращала прогрессирование предиабета в СД 2 типа у мужчин с ожирением и дефицитом тестостерона¹².

Далее профессор А.М. Мкртумян акцентировал внимание аудитории на возможности инозитола связываться с наружной мембраной клеток-мишеней и улучшать чувствительность клеток к инсулину. Улучшая передачу сигнала инсулина внутрь клетки, мио-инозитол снижает инсулинорезистентность.

Производные мио-инозитола (фосфатидилинозитол фосфаты) совместно с ионами кальция и магния осуществляют передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клеток различных тканей¹³. Эти процессы:

- повышают экспрессию транспортера глюкозы;
- инициируют процессы адсорбции рецептора инсулина;

- стимулируют переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки;
- снижают риск возникновения инсулинорезистентности, диабета и ожирения.

Результаты систематического обзора и метаанализа шести рандомизированных клинических исследований показали, что мио-инозитол и метформин имеют сопоставимую эффективность в качестве инсулин-сенситайзера¹⁴. Мио-инозитол является важным компонентом продукта Витажиналь® Инозит. Витажиналь® Инозит содержит усиленный состав микронутриентов: мио-инозитол, фолиевую кислоту, витамин D₃, галлат эпигаллокатехина, хром. Инозитол способствует снижению инсулинорезистентности, уровня триглицеридов и общего холестерина. Галлат эпигаллокатехина является одним из сильнейших природных антиоксидантов, способствует коррекции ги-

перлипидемии и стимуляции окисления жиров в желудочно-кишечном тракте. Витамин D₃ повышает чувствительность клеток к инсулину и улучшает метаболический профиль. Фолиевая кислота способствует снижению оксидативного стресса. Хром совместно с инозитолом и витамином D₃ увеличивает количество рецепторов к инсулину, снижает аппетит и тягу к сладкому, активирует рецепторы к инсулину.

Оптимальный курс приема Витажиналя Инозита составляет три месяца, при необходимости курс можно повторить.

В заключение профессор А.М. Мкртумян представил алгоритм преодоления инсулинорезистентности в рутинной клинической практике. Так, пациентам с уровнем тестостерона более 12,1 нмоль/л можно назначать терапию метформином и Витажиналем Инозитом, менее 12,1 нмоль/л – ТЗТ Андрогелем.

Гипогонадизм, ожирение и предиабет у мужчин: тонкие грани взаимодействия

Как отметила в начале выступления к.м.н., врач-эндокринолог, доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья Ростовского государственного медицинского университета Залина Руслановна ГУСОВА, на сегодняшний день не вызывает сомнений связь ожирения, метаболического синдрома и бесплодия у мужчин. Так, частота развития бесплодия у мужчин с метаболическим синдромом достигает 35%^{15, 16}.

З.Р. Гусова представила результаты исследования по оценке влияния ожирения и андрогенного дефицита на формирование метаболических нарушений у мужчин, проведенного специалистами кафедры урологии Ростовского государственного медицинского университета¹⁷. В исследовании приняли участие 120 мужчин в возрасте от 29 до 56 лет, считающих себя здоровыми. Все обследуемые имели избыточную массу тела или ожирение. У них оценивали ключевые показатели

углеводного, липидного и пуринового обмена, уровень половых гормонов. Анализ метаболического статуса и андрогенной недостаточности выявил высокую частоту встречаемости артериальной гипертензии (60,8%), дислипидемии (87,5%), гипогонадизма (53,3%), нарушений углеводного обмена (66,7%), предиабета (23,3%), СД 2 типа (43,3%), инсулинорезистентности (75,0%), нарушений пуринового обмена (40,0%), жирового гепатоза (63,3%). Наиболее значимые изменения обнаружены в группе с уровнем общего тестостерона менее 12,1 нмоль/л.

У пациентов с андрогенным дефицитом по сравнению с пациентами с нор-

¹¹ Kim S.H., Park J.J., Kim K.H., et al. Efficacy of testosterone replacement therapy for treating metabolic disturbances in late-onset hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2021; 53: 1733–1746.

¹² Yassin A., Haider A., Haider K.S., et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism prevents progression from prediabetes to type 2 diabetes: eight-year data from a registry study. *Diabetes Care.* 2019; 42 (6): 1104–1111.

¹³ Доброхотова Ю.Э., Громова О.А., Духанин А.С. и др. Инозитолы: фармакология и данные клинических исследований. Современное состояние вопроса и перспективы. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022; 5 (4): 309–319.

¹⁴ Shokrpour M., Foroozanfard F., Ebrahimi F.A. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35 (5): 406–411.

¹⁵ Bener A., Al-Ansari A., Zirir M., et al. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? *Int. Urol. Nephrol.* 2009; 41 (4): 777–784.

¹⁶ Назаренко Т.А. Эндокринные факторы мужского и женского бесплодия. Принципы гормонального лечения. М.: МИА, 2017.

¹⁷ Гусова З.Р., Дзантиева Е.О. Роль висцерального ожирения и дефицита тестостерона в формировании метаболических нарушений у мужчин. *Вестник урологии.* 2019; 7 (3): 14–22.



Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS

мальным уровнем тестостерона чаще отмечались нарушения углеводного обмена – 60 против 40%.

Влияние дефицита тестостерона на формирование метаболических осложнений у мужчин с ожирением подтверждают данные о частоте встречаемости предиабета и СД 2 типа. В группе андрогенного дефицита предиабет имел место в 18,7% случаев, СД 2 типа – в 81,3%, в группе с нормальным уровнем тестостерона – в 59,4 и 40,6% случаев соответственно. Была отмечена значимая отрицательная корреляционная зависимость между окружностью талии и окружностью бедер (ОБ), а также уровнем общего тестостерона, что позволило предположить тесную связь дефицита тестостерона с массой висцеральной жировой ткани.

Оценка причинно-следственных связей ожирения, дефицита тестостерона и метаболических нарушений показала, что увеличение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) почти в равных долях сопряжено с возрастанием ОТ/ОБ и уменьшением значений общего тестостерона (β -фактор – 0,25 и -0,21 соответственно). Возрастание величины триглицеридов в большей степени обусловлено снижением уровня тестостерона, а не повышением ОТ/ОБ (β -фактор – -0,30 и 0,13 соответственно). Повышение уровня мочевой кислоты в большей степени коррелировало со снижением уровня тестостерона и в меньшей степени – с повышением ОТ/ОБ (β -фактор – -0,38 и 0,17 соответственно).

Дефицит тестостерона и висцеральное ожирение оказывают значимое воздействие на активацию клеточного иммунитета, что в свою очередь влияет на инсулинорезистентность. Висцеральное ожирение и андрогенный

дефицит также изменяют показатели цитокинового звена иммунитета (фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкина 6 (ИЛ-6)).

Результаты исследования позволяют утверждать, что инсулинорезистентность является определяющим фактором формирования нарушений углеводного обмена у мужчин с ожирением. Андрогенный дефицит на фоне ожирения выступает дополнительным фактором риска не только развития метаболических нарушений, но и активации клеточного и цитокинового звеньев иммунной системы. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6, может выступать в качестве фактора, способствующего прогрессированию начальных нарушений углеводного обмена вплоть до СД 2 типа.

В исследовании с восьмилетним периодом наблюдения установлено, что ТЗТ предотвращала прогрессирование предиабета в СД 2 типа у пациентов с предиабетом и дефицитом тестостерона¹². В группе ТЗТ у 90% пациентов был восстановлен углеводный обмен (уровень HbA1c < 5,7%), в группе контроля у 40% отмечалось прогрессирование нарушений углеводного обмена (уровень HbA1c > 6,7%).

Представленные данные подтверждают данные собственного исследования, в котором пациенты с нарушением углеводного обмена и дефицитом тестостерона на фоне ожирения были разделены на две группы терапии: группу метформина в сочетании с модификацией образа жизни и группу ТЗТ Андрогелем в дополнение к метформину и модификации образа жизни. Лечение проводилось в течение шести месяцев. В группе «ТЗТ + стандартная терапия» по сравнению с группой метформина быст-

рее нормализовались антропометрические и биохимические показатели, а также иммунный статус.

Андрогель® обладает фармакокинетическими преимуществами перед инъекционными препаратами тестостерона. Трансдермальный тестостерон в виде геля (Андрогель®) отличается от инъекционных препаратов равновесной концентрацией тестостерона, отсутствием пиков концентрации¹⁸. Андрогель® в течение суток обеспечивает концентрации тестостерона в пределах физиологических значений. ТЗТ назначают длительно.

Установлено, что за 24 недели применения тестостерона повышается экспрессия β -субъединицы инсулинового рецептора (пермиссивный эффект), активируются ферментативные системы, участвующие в процессах внеклеточного метаболизма глюкозы (фосфорилирование, гликолиз, включение в цикл Кребса и пентозный цикл), стимулируется постмембранный (внутриклеточный) транспорт глюкозы за счет активации глюкозного транспортера 4¹⁹. Кроме того, терапия тестостероном повышает активность аденозин-50-монофосфат активируемой протеинкиназы, через фермент которой реализуются эффекты метформина, подавляет выработку медиаторов воспаления (С-реактивного белка, ИЛ-1, ФНО- α , нуклеарного фактора κ B), активирует окисление свободных жирных кислот в скелетных мышцах, способствует снижению веса.

Завершая выступление, З.Р. Гусова отметила, что адекватный уровень андрогенов является залогом гормонально-метаболического здоровья. Недооценка уровня андрогенной насыщенности – одна из главных методологических проблем современной рутинной клинической практики.

прогрессирующее снижение тестостерона повышает вероятность возникновения метаболического синдрома у мужчин с гипогонадизмом, что обуславливает актуальность проблемы

Гипогонадизм и сахарный диабет 2 типа у мужчин

По словам к.м.н., доцента кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова Северо-Западного

государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Николая Александровича МАЦИЕВСКОГО,

¹⁸ Wang C., Berman N., Longstreth J.A., et al. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a General Clinical Research Center Study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85 (3): 964–969.

¹⁹ Dandona P., Dhindsa S., Ghanim H., Saad F. Mechanisms underlying the metabolic actions of testosterone in humans: a narrative review. Diabetes Obes. Metab. 2021; 23 (1): 18–28.



не только для урологов и андрологов, но и для эндокринологов, терапевтов и врачей смежных специальностей. Ключевыми патогенетическими компонентами метаболического синдрома являются адипозопатия (дисфункция жировой ткани), липотоксичность и инсулинорезистентность, приводящие к дисфункции клеток различных органов и хроническому воспалению. Ожирение вносит немалый вклад в развитие дефицита тестостерона у мужчин. Сначала оно может носить функциональный характер, а с течением времени – приводить к органическим проблемам, в том числе к развитию андрогенного дефицита и бесплодия.

Известно, что концентрация тестостерона снижается с возрастом. Это также ассоциируется с возрастанием риска метаболических нарушений. В то же время ожирение и СД 2 типа, а также другие хронические заболевания (артериальная гипертензия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца) способны ухудшить тяжесть андрогенного дефицита и к 50 годам привести к развитию синдрома большого гонадотропа²⁰.

В исследовании EMAS с участием 3220 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет продемонстрирована связь между возрастом, ИМТ, уровнем тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны. Так, увеличение ИМТ на четыре позиции приводит к снижению уровня тестостерона на 3 нмоль/л, уровень возрастного снижения свободного тестостерона составляет 2% в год, уровень глобулина, связывающего половые гормоны, увеличивается примерно на 3% в год.

У пациентов с метаболическим синдромом повышается риск развития дефицита тестостерона, эректильной дисфункции, бесплодия, симптомов нижних мочевых путей, снижается продолжительность жизни.

Распространенность гипогонадизма у больных СД выше, чем в общей популяции. При этом при СД 2 типа может превышать 50%. Установлено, что уровни тестостерона у пациентов с СД 2 типа ниже таковых у здоровых

мужчин в среднем на 2,5 нмоль/л. Дефицит тестостерона при ожирении достигает 52,4%, при СД – 50,0%, при артериальной гипертензии – 42,4%, при дислипидемии – 40,4%.

Нельзя отрицать, что дефицит тестостерона, висцеральное ожирение и метаболический синдром являются взаимоотношающимися состояниями и характеризуются двунаправленным воздействием. Таким образом, дефицит тестостерона у мужчин – важная составляющая континуума: от ожирения до метаболического синдрома и СД 2 типа.

Скрининговое обследование позволяет выявить клинико-лабораторные признаки гипогонадизма у пациентов с сопутствующим ожирением или диабетом вне зависимости от наличия симптомов, связанных с дефицитом тестостерона.

Методы лечения гипогонадизма представлены стимулирующей терапией препаратами хорионического гонадотропина (при необходимости – антиэстрогены или ингибиторы ароматазы) и тестостерон-заместительной терапией. Выбор метода зависит от формы заболевания, наличия факторов риска, репродуктивных планов пациентов.

Мужчинам с первичным гипогонадизмом рекомендуется назначать тестостерон-заместительную терапию. Пациентам с вторичным или смешанным гипогонадизмом – ТЗТ или терапию гонадотропином в зависимости от репродуктивных планов.

Мужчинам с ожирением или СД 2 типа в первую очередь показано изменение образа жизни. Условные критерии хорошего прогноза на восстановление андрогенного статуса при снижении веса включают относительно молодой возраст, маленький стаж ожирения, подбор низкокалорийной диеты, чтобы сохранить тощую массу тела, соблюдение принципов удержания веса в долгосрочной перспективе, регулярную и правильно подобранную физическую активность, влияние на сопутствующие состояния, ответственные за снижение уровня тестостерона.

В настоящее время в России для лечения гипогонадизма зарегистрированы

трансдермальный тестостерон в виде геля, раствор тестостерона для внутримышечного введения, смесь эфиров тестостерона. Недостатком инъекционных форм является вариабельность уровней тестостерона в сыворотке.

Согласно российским клиническим рекомендациям 2021 г., трансдермальный тестостерон в виде геля – препарат первого выбора для лечения гипогонадизма, который рекомендован мужчинам в дебюте терапии, а также лицам с коморбидными заболеваниями. Максимальная длительность лечения не ограничена (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 2).

Именно с трансдермальных и гелевых форм предписывают начинать терапию отечественные руководства по лечению дефицита тестостерона у пациентов с СД (2018 г.), руководства Европейской ассоциации урологов (2020 г.) и Европейской академии андрологов (2020 г.).

Андрогель® – наиболее изученный и широко применяемый в клинической практике трансдермальный тестостерон. В исследованиях доказана способность препарата Андрогель® быстро восстанавливать физиологический уровень тестостерона.

В алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом 2023 г. указано, что терапия препаратами тестостерона у мужчин с гипогонадизмом может повышать чувствительность клеток к инсулину. Влияние ТЗТ на углеводный обмен становится очевидным спустя 3–12 месяцев.

Терапевтический коридор 15–23 нмоль/л позволяет избежать риска развития нежелательных явлений. Согласно данным Европейской ассоциации урологов 2018 и 2019 гг., ТЗТ не приводит к гистологическим изменениям в простате, также отсутствуют доказательства, что восстановление уровня тестостерона до физиологических значений сопровождается значительным побочным эффектом со стороны сердечно-сосудистой системы. ТЗТ у гипогонадных мужчин оказывает благоприятный эффект на сердечно-сосудистый риск. ☺

²⁰ Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006.



Реклама

Андрогель®

тестостерон 50 мг



ВХОДИТ
ЖНВЛП
В СПИСОК

Контролируемая терапия дефицита тестостерона

- Физиологические значения концентрации тестостерона без пиков
- Суточные колебания соответствуют циркадным ритмам эндогенного тестостерона

Рекомендации **Европейской Ассоциации урологов по гипогонадизму** призывают:

Используйте гель тестостерона, а не длительно действующие препараты-депо при инициации терапии, так как в этом случае лечение может быть скорректировано или прекращено при необходимости¹

¹ Рекомендации Европейской Ассоциации Урологов по гипогонадизму 2021
<https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/#3>

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

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ТЕРАПИЯ

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

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



Манинил®

Глибенкламид 1,75/3,5

- **Высокотехнологичная микронизированная форма¹**
- **Кардиопротективный эффект глибенкламида^{2,3}**
- **Снижение риска микрососудистых осложнений СД 2 типа на фоне терапии глибенкламидом⁴**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Манинил® 1,75 ЛП № 000771/110522 и препарата Манинил® 3,5 ЛП №002019/220323
2. Kahn SE et al. N Engl J Med. 2006; 355: 2427–2443

3. TM Davis et al. Diabetes Care. 1998, Vol 21, № 4 637–640
4. UKPDS33. Lancet. 1998 Sep 12; 352 (9131): 837–5

Торговое наименование: Манинил® 1,75 и Манинил® 3,5. **Международное непатентованное наименование:** глибенкламид. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа, в дополнение к диете и физическим упражнениям в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или другими гипогликемическими препаратами, кроме производных сульфонилмочевины и глинидов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к глибенкламиду и/или другим компонентам препарата; повышенная чувствительность к другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам, диуретическим средствам, содержащим в молекуле сульфонамидную группу, пробенециду, т.к. могут возникнуть перекрестные реакции; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома; состояние после резекции поджелудочной железы; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин); тяжелая недостаточность коры надпочечников; кишечная непроходимость, парез желудка; порфирия; одновременное применение с бозантаном; декомпенсация углеводного обмена при инфекционных заболеваниях, ожогах, травмах или после больших хирургических операций, когда показано проведение инсулинотерапии; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозалактозной мальабсорбции; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены). **С осторожностью:** заболевания щитовидной железы (со снижением функции); почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин); печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести; лихорадочный синдром; церебральный атеросклероз; гипопункция передней доли гипофиза или коры надпочечников; хронический алкоголизм; острая алкогольная интоксикация; состояния, сопровождающиеся нарушением всасывания пищи и риском развития гипогликемии (длительное голодание, недостаточное поступление углеводов с пищей, чрезмерные физические нагрузки, диарея и/или рвота); дефицит глюкозо-6-Фосфатдегидрогеназы; у пожилых пациентов (старше 65 лет). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат следует принимать перед едой, не разжевывая и заливая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Суточные дозы препарата, составляющие до 2-х таблеток, следует принимать 1 раз в сутки – утром, непосредственно перед завтраком. Более высокие дозы делят на утренний и вечерний приемы в соотношении 2:1. Препарат Манинил® 1,75, Манинил® 3,5 и Манинил® 5 следует принимать в одно и то же время суток. При пропуске одного приема препарата следующую дозу препарата следует принять в обычное время, при этом не разрешается принимать более высокую дозу. Доза препарата подбирается индивидуально в зависимости от возраста, тяжести течения сахарного диабета, концентрации глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после еды. Терапию рекомендуется начинать с минимально возможной дозы. В основном это касается пациентов, предрасположенных к гипогликемии, или пациентов с массой тела менее 50 кг. Необходимо учитывать, что в состав препарата Манинил® 1,75 входит микронизированная форма глибенкламида. Поэтому рекомендованная доза препарата Манинил® 1,75 отличается от доз лекарственных препаратов, в которых глибенкламид содержится в немикронизированной форме. Начальная доза препарата Манинил® 1,75 составляет 1 – 2 таблетки (1,75 мг–3,5 мг) 1 раз в сутки. Если начальная доза не приводит к достижению адекватного метаболического контроля, дозу препарата Манинил® 1,75 следует поэтапно увеличить. Увеличение дозы следует производить с интервалами от нескольких дней до одной недели, вплоть до достижения требуемой терапевтической дозы, которая не должна превышать максимальную. Максимальная суточная доза препарата Манинил® 1,75 – 6 таблеток (10,5 мг). Коррекция дозы препарата Манинил® 1,75 проводится врачом одновременно с коррекцией диеты и зависит от величины концентрации глюкозы в плазме крови и моче. Если доза препарата превышает 3 таблетки препарата Манинил® 1,75 в сутки, рекомендуется использовать препарат Манинил® 3,5. Продолжительность лечения зависит от течения заболевания. Необходимо проведение регулярного мониторинга концентрации глюкозы в плазме крови и моче, дополнительно рекомендуется контролировать концентрацию гликированного гемоглобина и/или фруктозамина в плазме крови, и показатели липидного обмена. **Пожилым, ослабленным пациентам и/или пациентам с пониженным питанием, а также страдающим нарушениями функции почек или печени** начальную и поддерживающую дозу необходимо уменьшить из-за повышенного риска развития гипогликемии. При изменении массы тела и образа жизни пациента необходима коррекция дозы препарата Манинил® 1,75. **Применение у детей и подростков.** Эффективность и безопасность применения препарата Манинил® 1,75 в лечении детей и подростков не доказана. Таким образом, препарат не должен использоваться для лечения детей и подростков. **Перевод с других гипогликемических средств.** Перевод с других гипогликемических препаратов на препарат Манинил® 1,75 следует начинать под наблюдением врача с 1 – 2 таблетки препарата Манинил® 1,75 в сутки (1,75 мг – 3,5 мг глибенкламида), постепенно увеличивая дозу до необходимой суточной терапевтической дозы. **Применение в комбинации с другими гипогликемическими средствами.** При непереносимости метформина пациентам может быть показано одновременное применение глибенкламида с глитазонами (роsigлитазон, пиоглитазон). Препарат Манинил® 1,75 может одновременно применяться с другими гипогликемическими средствами для приема внутрь, не стимулирующими секрецию инсулина (например, гуаровая камедь или акарбоза). При начальной стадии вторичной резистентности к глибенкламиду возможно одновременное применение глибенкламида и инсулина; при полной вторичной резистентности к глибенкламиду показано проведение монотерапии инсулином. **Условия отпуска.** По рецепту. **Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препарата Манинил® 1,75 ЛП № 000771/110522, препарата Манинил® 3,5 ЛП № 002019/220323**
Информация для специалистов здравоохранения.

RU-MAN-05-2023-v02-print. Одобрено_19.06.2023.





L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия



В разных дозах без лактозы!*



RU-LTh-05-2023-v1-print Обновлено: июнь 2023

Краткая информация по медицинскому применению препаратов L-Тироксин 50/75/100/125/150 Берлин-Хеми. Показания: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузный токсический зоб; после достижения эутиреоидного состояния антиреидными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Режим дозирования:** суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, клинического состояния пациента и данных лабораторного обследования. Суточную дозу левотироксина натрия принимают внутрь утром натощак, по крайней мере за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяют в суточной дозе 1,6-1,8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу левотироксина натрия дают в один прием за 30 минут до первого кормления. Таблетку растворяют в воде (10-15 мл) до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата и дают запивать дополнительно небольшим количеством жидкости (5-10 мл). У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз – 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени – на 12,5 мкг каждые 2 недели, и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе левотироксин натрия применяют в комплексной терапии с антиреидными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. Таблетку можно разделить на две равные части. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левотироксину натрия и/или любому из вспомогательных веществ препарата; нелеченный тиреотоксикоз; нелеченная недостаточность надпочечников; нелеченная гипопитуитарная недостаточность; применение в период беременности в комбинации с антиреидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии; при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы), у пациентов с предрасположенностью к психотическим реакциям. **Побочные действия:** при правильном применении препаратов L-Тироксин Берлин-Хеми под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека. **Условия отпуска:** по рецепту.

Реклама

* Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов
 L-Тироксин 50 Берлин-Хеми П N008963-100423,
 L-Тироксин 75 Берлин-Хеми ЛСР-001294/08-100523,
 L-Тироксин 100 Берлин-Хеми П N008964-160523,
 L-Тироксин 125 Берлин-Хеми ЛСР-001807/08-100523,
 L-Тироксин 150 Берлин-Хеми ЛСР-001484/08-150523.



БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

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