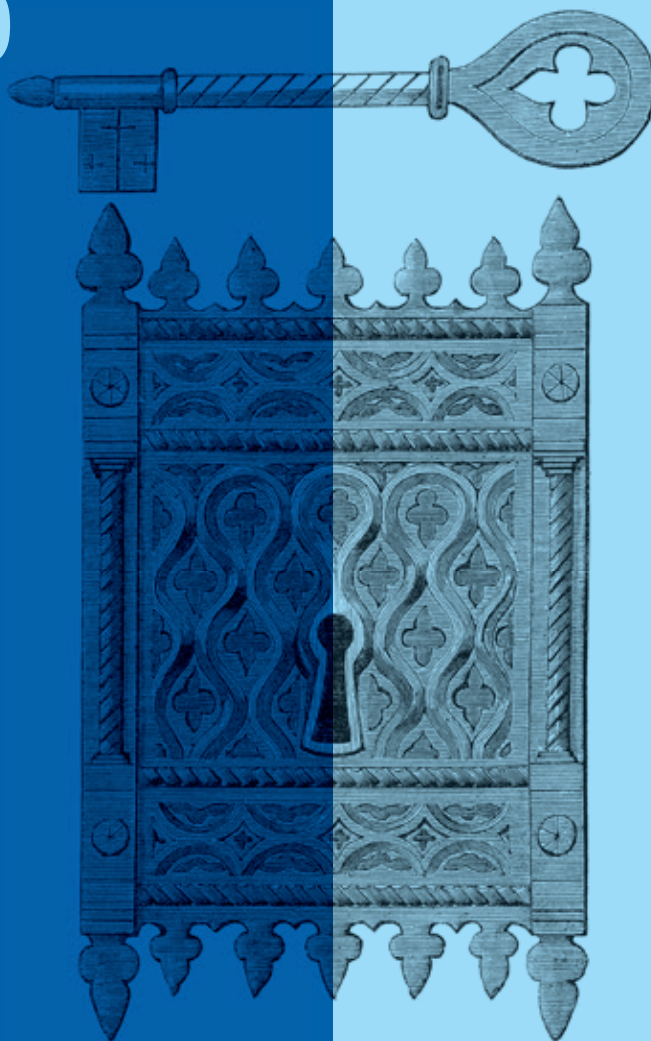


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 26 ТОМ 16  
2020

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №5

Интервью с ведущими  
эндокринологами  
профессорами  
Н.Г. МОКРЫШЕВОЙ  
Н.А. ПЕТУНИНОЙ  
А.М. МКРТУМЯНОМ  
Т.Ю. ДЕМИДОВОЙ

6 10 16 22

Опыт применения  
комбинированной  
инъекционной терапии  
на старте лечения  
инсулином у пациента  
с сахарным диабетом  
2 типа

38

Пандемия COVID-19  
как триггер  
изменения подходов  
к управлению  
сахарным диабетом 2 типа

56

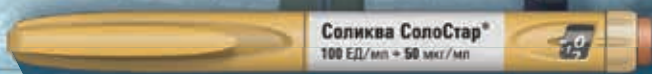


[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала

# ПУТЬ К ЦЕЛИ ПРОЩЕ

## ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ HbA1c



### СОЛИКВА СОЛОСТАР®:

- Значимое снижение HbA1c – 74% пациентов, достигших уровня менее 7%<sup>1</sup>
- Без дополнительного риска гипогликемии и набора массы тела в сравнении с базальным инсулином<sup>1</sup>
- Ниже риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ в сравнении с аГПП-1<sup>1</sup>
- Простой старт и титрация по базальному инсулину<sup>2</sup>
- Всего 1 инъекция в сутки<sup>2</sup>

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СОЛИКВА СОЛОСТАР®.** Регистрационный номер: ЛП-004874. Торговое название препарата: Соликва СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин + ликсисенатид. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора для подкожного введения 100 ЕД/мл инсулина гларгина и 50 мкг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин – 3,6378 мг (100 ЕД) ликсисенатида – 50 мкг; вспомогательные вещества: глицерол (85 %), метионин (L-метионин), метакрезол (m-крезол), цинка хлорид, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода для инъекций. 1 мл раствора 100 ЕД/мл инсулина гларгина и 33 мкг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин – 3,6378 мг (100 ЕД) ликсисенатида – 33 мкг; вспомогательные вещества: глицерол (85 %), метионин (L-метионин), метакрезол (m-крезол), цинка хлорид, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода для инъекций. Описание: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. Фармакодинамика: Препарат Соликва СолоСтар® является комбинированным препаратом, в составе которого входят два гипогликемических средства с дополняющими друг друга механизмами действия. Действие препарата направлено на снижение концентрации глюкозы в крови натощак и после приема пищи. Показания к применению: В комбинации с метформином в сочетании или без сочетания с ингибиторами НГП2 (натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа) с целью улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (в качестве дополнения к диетотерапии и повышенной физической нагрузке) при неэффективности: пероральных гипогликемических препаратов; комбинации пероральных гипогликемических препаратов с базальным инсулином; комбинации пероральных гипогликемических препаратов с агонистами рецепторов ГПП1; монотерапии базальным инсулином. Способ применения и дозы: Препарат Соликва СолоСтар® вводится подкожно 1 раз в сутки в течение 1 ч перед любым приемом пищи, предпочтительно в одно и то же время, в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки, плеч или бедра, чередуя места инъекции, он не предназначен для внутривенного или внутримышечного введения. В случае пропуска введения дозы препарата, ее следует ввести в течение 1 ч перед следующим приемом пищи. Для удобства индивидуального подбора дозы препарат выпускается в двух шприц-ручках, предоставляющих выбор различных доз: Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 50 мкг/мл; шприц-ручка 10-40 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгина и 0,5 мкг ликсисенатида); Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 33 мкг/мл; шприц-ручка 30-60 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгина и 0,33 мкг ликсисенатида). Максимальная суточная доза препарата Соликва СолоСтар® составляет 60 единиц. Доза препарата должна подбираться индивидуально, изменение должно проводиться с осторожностью под медицинским наблюдением. Срок использования препарата после первого применения – 4 недели. Хранение: после первого использования храните шприц-ручку при температуре ниже 25 °С. Не помещайте шприц-ручку обратно в холодильник. Противопоказания: гиперчувствительность к ликсисенатиду, инсулину гларгину или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, включая гастропарез, почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин), возраст до 18 лет. Беременность. Препарат Соликва СолоСтар® противопоказан при беременности (из-за содержания в составе препарата ликсисенатида). Период грудного вскармливания. Применение препарата Соликва СолоСтар® в период грудного вскармливания противопоказано. Побочное действие: гипогликемия, головокружение, тошнота, диарея, рвота, реакции в месте инъекции. Нечастые нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка. Возможно развитие гипогликемии и НР со стороны ЖКТ. Эпизоды гипогликемии легкой степени выраженности могут купироваться приемом легкоусвояемых углеводов внутрь. Более тяжелые эпизоды гипогликемии могут купироваться внутримышечным/подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Инсулин гларгин. Лекарственные средства, которые могут увеличивать гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы АПФ, салицилаты, дисопирамид, фибраты; флуоксетин, ингибиторы MAO; пентоксифиллин; пропранолол; противомикробные средства из группы сульфаниламидов. Лекарственные средства, которые могут ослаблять гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметические препараты (такие как эпинефрин, салбутамол, тербуталин), глюкагон, изониазид, производные фенотиазина; соматотропин; гормоны щитовидной железы; эстрогены, прогестагены (например, в составе пероральных контрацептивов), ингибиторы протеза и атипичные нейролептики (например, оланзапин и клозапин), Бета-адреноблокаторы, клонидин, соли лития и этанол могут, как усиливать, так и ослаблять гипогликемический эффект инсулина. Пентамидин может вызывать гипогликемию, после которой в некоторых случаях может развиваться гипергликемия. Ликсисенатид. Задержка опорожнения желудка при применении ликсисенатида может уменьшить скорость абсорбции лекарственных препаратов, принимаемых внутрь. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме внутрь лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном или требующих тщательного клинического мониторинга. Если такие препараты следует принимать во время еды, пациентам следует рекомендовать их прием с тем приемом пищи, когда не вводится ликсисенатид. Рекомендации по времени применения некоторых лекарственных препаратов см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата Соликва СолоСтар®. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство комбинированное (инсулина длительного действия аналог + глюкагоноподобного полипептида рецепторов агонист). Код АТХ: A10AE54. Срок годности: 2 года. Условия хранения: хранить при температуре от 2 °С до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Перед выпиской смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.

1. Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2016;39:2026–35.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва СолоСтар®, ЛП-004874-100620.

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. аГПП-1 – агонист глюкагоноподобного пептида типа 1. HbA1c – уровень гликированного гемоглобина.

Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: +7-495-721-14-00, факс: +7-495-721-14-11



Эффективная фармакотерапия. 2020.  
Том 16. № 26.  
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. 2020.  
Volume 16. Issue 26.  
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)  
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)  
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)  
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)  
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,  
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

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,  
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,  
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,  
Д.С. ФОМИНА

### 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,  
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

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,  
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,  
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,  
D.S. FOMINA

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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

#### Psychiatry

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



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

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

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛОВА

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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

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

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

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

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

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA

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

## Editorial Staff

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

**Commissioning Editors** A. KYAZHINA, N. FROLOVA

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

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

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

**Photography** Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

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

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

# Содержание

## Люди. События. Даты

- Профессор Н.Г. МОКРЫШЕВА: «Принципиально важным становится переход от унифицированной к персонализированной медицине, а также разработка индивидуального прогноза для пациента» 6
- Профессор Н.А. ПЕТУНИНА: «Для некоторых категорий пациентов с сахарным диабетом 2 типа стартовая комбинированная терапия будет более предпочтительной опцией, чем рекомендованная ранее монотерапия» 10
- Профессор А.М. МКРТУМЯН: «Эффективный и безопасный контроль сахарного диабета и таким образом его осложнений с помощью инновационных препаратов не только значительно улучшит качество жизни больных, но и существенно снизит затраты государственного бюджета» 16
- Профессор Т.Ю. ДЕМИДОВА: «Для эффективности инсулинотерапии важны адекватный подбор дозы, своевременная ее титрация, обучение пациентов правилам техники инъекций, а также соблюдение рекомендаций по самоконтролю и лечению» 22
- Актуальные возможности современных инновационных препаратов в достижении долговременного контроля сахарного диабета 2 типа и снижении риска развития его осложнений 26

## Клинические исследования

- М.О. РОГОВА, Н.С. МАРТИРОСЯН, Л.В. ТРУХИНА, Н.Б. ПАРАМОНОВА, Л.И. ИППОЛИТОВ, М.Э. ТЕЛЬНОВА, Н.А. ПЕТУНИНА  
Молекулярно-генетический анализ в стратификации риска рака щитовидной железы 32

## Клиническая практика

- М.Б. АНЦИФЕРОВ, О.М. КОТЕШКОВА, О.В. ДУХАРЕВА, Н.А. ДЕМИДОВ, Е.А. ЕРМАКОВА  
Возможности комбинированной инъекционной терапии на старте инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 38
- М.И. СВИРИДОВА, Н.М. СТАРЦЕВА, Н.П. РОММ, О.А. УЛЬЯНОВА, А.Ю. ГЕРАСИМОВ  
Диабетическая фетопатия как исход манифестного сахарного диабета, впервые выявленного во время беременности 44

## Лекции для врачей

- Е.В. ИВАННИКОВА, О.М. СМИРНОВА  
Пациенты с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа 50
- К.В. ОВСЯННИКОВ  
Пандемия COVID-19 как триггер коррекции подходов к управлению сахарным диабетом 2 типа 56

# Contents

## People. Events. Dates

- Professor N.G. MOKRYSHEVA: 'It Is Crucially Important to Transfer from Unified to Personalized Medicine, As Well As to Develop the Individual Prognosis for the Patient' 6
- Professor N.A. PETUNINA: 'For Some Categories of Patients with Diabetes Mellitus Type 2 the Starting Combination Therapy Is a More Preferable Option Than the Previously Recommended Monotherapy' 10
- Professor A.M. MKRTUMYAN: 'Effective and Safe Control of Diabetes and Hence Its Complications with the Help of Innovative Products Not Only Improve the Quality of Life of Patients Significantly, but Also Reduces the Cost of State Budget Considerably' 16
- Professor T.Yu. DEMIDOVA: 'For the Effectiveness of Insulin Therapy, It Is Important the Adequate Dose Selection, Timely Titration, Teaching Patients the Rules of Injection Technique, As Well As Compliance with Recommendations for Self-Monitoring and Treatment' 22
- Current Opportunities of Modern Innovative Drugs in Achievement of Type 2 Diabetes Long-Term Control and Reduction of the Risk of Its Complications 26

## Clinical Studies

- M.O. ROGOVA, N.S. MARTIROSIAN, L.V. TRUKHINA, N.B. PARAMONOVA, L.I. IPPOLITOV, M.E. TELNOVA, N.A. PETUNINA  
Molecular Genetic Analysis in Thyroid Cancer Risk Stratification 32

## Clinical Practice

- M.B. ANTSIFEROV, O.M. KOTESHKOVA, O.V. DUKHAREVA, N.A. DEMIDOV, E.A. ERMAKOVA  
Possibilities of Combined Injection Therapy at the Start of Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes 38
- M.I. SVIRIDOVA, N.M. STARTSEVA, N.P. ROMM, O.A. ULYANOVA, A.Yu. GERASIMOV  
Diabetic Fetopathy As an Outcome of Manifest Diabetes Mellitus First Detected During Pregnancy 44

## Clinical Lectures

- E.V. IVANNIKOVA, O.M. SMIRNOVA  
The Patients at High Risk of Type 2 Diabetes Development 50
- K.V. OVSYANNIKOV  
COVID-19 Pandemic As the Trigger for Correction of the Approaches to Management Type 2 Diabetes 56



# DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2020 ГОД

## Второе полугодие

**22 сентября**

XIV научно-практическая конференция  
**«ГРИПП И ДРУГИЕ ВОЗДУШНО-КАПЕЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ»**  
с симпозиумом **«Итоги и уроки эпидемии COVID-19»**

**8–9 октября**

XVIII научно-практическая конференция  
**«СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**  
(8 октября – Сокол, 9 октября – онлайн-конференция)

**20 октября**

XII научно-практическая конференция  
**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И ДР.) по материалам международных конгрессов 2019–2020 годов»**

**29–30 октября**

III гастроэнтерологический конгресс с международным участием  
**«ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ РОССИИ ОТ РОЖДЕНИЯ ДО СТАРОСТИ (НЕОНАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ, ХИРУРГИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)»**

**13 ноября**

III Международная научно-практическая конференция в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов  
**«ХРОНИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В НЕВРОЛОГИИ: РЕАЛИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ И ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ»**

**18–19 ноября**

XI Российский конгресс с международным участием  
**«МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ»**

**2 декабря**

XV междисциплинарная научно-практическая конференция  
**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ»**  
с симпозиумом **«Проблемные вопросы бесплодного брака»**

**9–10 декабря**

I Российский конгресс  
**«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 2020: ОНКО- И КАРДИОПРЕВЕНЦИЯ, СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ»**



## Профессор Н.Г. МОКРЫШЕВА: «Принципиально важным становится переход от унифицированной к персонализированной медицине, а также разработка индивидуального прогноза для пациента»



*О деятельности Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, его вкладе в решение актуальных вопросов в области эндокринологии и многом другом рассказывает д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор центра Наталья Георгиевна МОКРЫШЕВА.*

– Наталья Георгиевна, пользуясь случаем, разрешите поздравить вас с вступлением в должность директора Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии и при-

своением звания члена-корреспондента Российской академии наук. Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии – ведущее в России учреждение, которое

не только оказывает специализированную эндокринологическую помощь больным из всех регионов страны, но и осуществляет научно-исследовательскую, а также образовательную деятельность. Расскажите, пожалуйста, какие цели и задачи в настоящее время ставит перед собой центр?

– Благодарю за поздравление. Однако должна отметить, что воспринимаю новую должность как большую ответственность перед всем коллективом Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) эндокринологии и его пациентами.

НМИЦ эндокринологии имеет национальный и федеральный статус, поэтому оказывает и организует медицинскую помощь профильным пациентам по всей стране. Наша главная задача – улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных, применяя возможности современной медицины, образовательной деятельности и результаты научных исследований. Не менее важной задачей представляется разработка масштабных мероприятий по предотвращению развития как эндокринных заболеваний, так и их осложнений.

– Какие научно-исследовательские направления в эндокринологии сегодня наиболее приоритетны и какие из них относятся к числу важных направлений деятельности НМИЦ эндокринологии?

– В последнее время спектр научных направлений в области эндокринологии многократно возрос. Наибольшее внимание уделяется изучению генетических и имму-





## Актуальное интервью

нологических основ эндокринных заболеваний, прежде всего сахарного диабета, опухолей эндокринных желез, репродуктивного здоровья.

На мой взгляд, наиболее приоритетными являются те направления исследований, результаты которых реально интегрировать в практическое здравоохранение. Наша прямая обязанность – оказание помощи больным, а научно-исследовательские проекты – лишь инструменты для этого. В настоящее время принципиально важным становится переход от унифицированной к персонализированной медицине, а также разработка индивидуального прогноза для пациента. Для этой цели самыми перспективными как раз считаются фундаментальные исследования. Они могут раскрыть патогенез заболевания и его осложнений, что позволит по-новому взглянуть на болезнь в целом, пересмотреть и актуализировать подходы к лечению.

Не секрет, что наши возможности зачастую ограничены, и врачебное мастерство порой замещается поддержанием компенсации хронических заболеваний и контролем их симптомов, тогда как мечта каждого врача – полностью вылечить пациента. Поэтому особый интерес также представляют разработка и внедрение в практическое здравоохранение прогрессивных методов лечения эндокринных заболеваний на основе современных генетических, клеточных и комбинированных технологий.

В частности, решение проблемы профилактики опухолевого процесса зависит от понимания молекулярных основ патологии. На сегодняшний день в НМИЦ эндокринологии при помощи системы редактирования генома CRISPR/CAS9 проведено редактирование ряда мутаций наследственных синдромов и созданы модельные системы клеточных линий человека для изучения разных патологических процессов.

Более того, в центре разрабатываются методы восстановительной и заместительной терапии эндокринопатий, вызванных нарушением работы генов, с использованием новых технологий.

**– Каков вклад НМИЦ эндокринологии в сфере медицинских и образовательных инноваций?**

– НМИЦ эндокринологии – ключевой методологический и организационный центр национальных регистров эндокринопатий, осуществляющий клинко-эпидемиологический мониторинг в масштабах всей страны.

В рамках центра ведется работа по принципиальному изменению методологического подхода за счет внедрения в программу регистров технологий искусственного интеллекта для обработки большого объема данных. Благодаря применению алгоритмов машинного обучения к массивам данных станет возможным создание высокоточных прогностических моделей для оценки риска развития и характера течения заболеваний. Институтом высшего и дополнительного профессионального образования НМИЦ эндокринологии внедрены программы подготовки кадров в рамках ординатуры, аспирантуры, повышения квалификации и переподготовки специалистов здравоохранения, в том числе для профессорско-преподавательского состава. Регулярно проводятся авторские стажировки по узконаправленным тематикам и редким нозологиям, а также циклы лекций, нацеленные на углубленное освоение фундаментальных смежных дисциплин. Организуются мероприятия с виртуальным присутствием, включая онлайн-трансляции разборов клинических случаев, показательных операций или манипуляций, а также научно-практические школы и видеоселекторные совещания с регионами. Использование современных методов коммуникации значительно снижает временные и финансовые затраты.

**– Под вашим руководством создан российский онлайн-регистр пациентов с первичным гиперпаратиреозом и сформирована база данных пациентов с гипопаратиреозом. Насколько распространены эти заболевания в нашей стране?**

– В последние десятилетия во всем мире резко увеличилась выявляемость первичного гиперпаратиреоза, в том числе за счет бессимптомных форм. На сегодняшний день эта патология является третьей по распространенности среди всех эндокринопатий, уступая сахарному диабету и заболеваниям щитовидной железы, – более 1% среди всего населения.

Повышение выявляемости патологии в нашей стране в первую очередь обусловлено образовательно-просветительской деятельностью, во вторую – созданием онлайн-регистра, который сейчас включает 3500 больных. Так, в Москве, по предварительным данным российского регистра первичного гиперпаратиреоза, выявлено 13 случаев на 100 тыс. взрослого населения, в Московской области – 3,4 случая. Однако ожидаемое число больных в стране – более 1 млн.

Отмечу, что 10 сентября 2020 г. существующая база данных пациентов с гипопаратиреозом официально стала онлайн-регистром. В скором времени каждый врач будет иметь возможность вносить информацию о состоянии больных со своего рабочего места.

Регистры были созданы не только для оценки эпидемиологической ситуации в стране, но и для повышения качества оказания медицинской помощи. Мы, будучи головным учреждением эндокринологической помощи, имеем возможность отслеживать лечение каждого пациента и в случае необходимости вмешаться.

**– Все больше внимания сейчас уделяется проблеме раннего выявления заболеваний и профилактике их развития. Какие сов-**



## Актуальное интервью

**ременные методы применяются для диагностики заболеваний эндокринной системы в реальной клинической практике и насколько они эффективны?**

– В эндокринологии ярким примером тому служит скрининг врожденного гипотиреоза и врожденной дисфункции коры надпочечников, которые проводятся в самом начале жизни, еще в роддоме, а также скрининг на предмет нарушения функции щитовидной железы и гестационного сахарного диабета у беременных. Данные исследования нетрудоемки, быстры и высокоинформативны.

Кроме того, в настоящее время внедряются генетические панели, которые позволяют выявлять предрасположенность к ряду эндокринных заболеваний, например к некоторым опухолям эндокринных желез, определенному виду сахарного диабета.

В широкой клинической практике диагностика эндокринных заболеваний основана на исследовании гормонального фона, метаболических показателей или топических данных. Большим достижением этого года, на мой взгляд, стало одобрение Министерством здравоохранения и Фондом обязательного медицинского страхования поправок о проведении на втором этапе диспансеризации исследования уровня гликированного гемоглобина в крови у пациентов из группы риска развития сахарного диабета, расширенного исследования состояния щитовидной железы. Это позволит гораздо раньше выявлять социально значимые (в силу своей распространенности и риска осложнений) эндокринные заболевания. В перспективе необходимо также развернуть программу раннего выявления и профилактики нарушения минерального обмена и остеопороза. По некоторым данным, таковые имеются более чем у 60–70% лиц старше 50 лет.

Одним из залогов эффективной профилактики этих заболеваний является периодичное исследование уровня кальция в крови и поддержание его в норме. Как показывает практика, распространенность гипокальциемии среди россиян достигает 15–20%, а это не может пройти бесследно.

**– Вы уже коснулись темы профилактики заболеваний. В чем, на ваш взгляд, должна заключаться профилактика наиболее распространенных эндокринных заболеваний и их осложнений?**

– Профилактической основой самых распространенных эндокринных заболеваний, таких как ожирение и сахарный диабет 2 типа, является правильный образ жизни: питание без излишеств, высокая физическая активность.

В организации медицинской помощи профилактика осложненных эндокринных заболеваний основывается на своевременности и регулярности обследования, а также улучшении взаимодействия врача с пациентом.

В нашей стране в силу особых условий перечисленные мероприятия унифицированы и не позволяют учитывать индивидуальные особенности больного. Если заглянуть немного вперед, можно увидеть возможности применения персонализированного подхода и к профилактике заболеваний. Могут быть разработаны индивидуальные превентивные программы для конкретного пациента с учетом его генетического паспорта, предрасположенности к развитию тех или иных заболеваний. В нашем центре уже сейчас доступны генетические панели по ряду эндокринопатий, о которых говорила ранее. Они с высокой точностью могут оценить риск развития наследственных синдромов и, соответственно, выстроить индивидуальную программу мониторинга.

**– Ведение многих эндокринных больных подразумевает междисциплинарный подход. Как решается эта задача в НМИЦ эндокринологии?**

– В современном мире ведение большинства пациентов уже невозможно вне принципа междисциплинарного подхода, и лечение эндокринных больных не является исключением. В НМИЦ эндокринологии междисциплинарный подход давно практикуется и совершенствуется из года в год. В центре есть все необходимые специалисты для комплексного обследования пациентов с эндокринопатиями. Помимо взрослых и детских эндокринологов работают гастроэнтерологи, диетологи, оториноларингологи, неврологи, психоневрологи, онкологи, врачи-генетики, радиологи. С любым специалистом НМИЦ эндокринологии можно проконсультироваться на амбулаторном приеме. Во время стационарного обследования в сложных случаях проводятся консилиумы с участием разных специалистов для принятия коллегиального решения по дальнейшему ведению больного.

Более того, в центре функционируют отделы интервенционной хирургии с большим штатом кардиологов различного профиля, офтальмохирургии. Хирургия в рамках НМИЦ эндокринологии представляет собой мощную структуру, которая помимо эндокринных хирургов включает баритрических, нейрохирургов.

**– Как известно, НМИЦ эндокринологии активно участвовал в оказании специализированной медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией. О чем необходимо помнить при лечении COVID-больных с сопутствующей эндокринной патологией и без таковой?**

– Пользуясь возможностью, в очередной раз хочу поблагодарить коллектив НМИЦ эндокринологии за четкую, эффективную





## Актуальное интервью

работу и чувство товарищества, ярко проявившееся в сложной ситуации. Несмотря на все трудности, работа в условиях эпидемии не только еще больше сплотила коллектив, но и способствовала повышению его профессиональных навыков. Выделенный под прием пациентов с COVID-19 корпус работал на пике заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в Москве. Параллельно в другом корпусе специалисты центра оказывали необходимую медицинскую помощь пациентам с эндокринными патологиями без COVID-19.

По нашим наблюдениям и информации зарубежных коллег, пациенты с надпочечниковой недостаточностью, тяжелыми осложнениями сахарного диабета, декомпенсацией гиперкортицизма в несколько раз больше подвержены инфицированию и тяжелому течению COVID-19.

Целью лечения таких больных прежде всего должно быть поддержание в норме основных показателей заболевания.

Следует отметить, что течение COVID-19 само по себе характеризуется транзиторной гипергликемией, гипокальциемией у исходно здоровых пациентов, особенно при тяжелом течении. Гипергликемия у пациентов без диабета может потребовать более агрессивной тактики, чем обычная стрессорная гипергликемия.

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа и COVID-19, как и при любой другой инфекции, возможно развитие кетоацидоза, затрудняющего дифференциальную диагностику с легочными поражениями при коронавирусной инфекции и лечение.

**– В чем особенности лечения пациентов эндокринологического профиля в условиях продолжающейся пандемии?**

– Здесь, скорее, встает вопрос не об особенностях лечения, а об особенностях организации медицинской помощи. В первую оче-

редь она должна быть своевременной и доступной.

Международные ассоциации диabetологов с начала пандемии стали освещать вопросы адаптации лиц с диабетом к изменившимся условиям оказания медицинской помощи. Позиция российских врачей в этих вопросах во многом совпадает с позицией зарубежных коллег. Вызов, который получили врачи мира в условиях пандемии, – необходимость быстрого реагирования. И в этом значительно помогла телемедицина. В реальной практике была подтверждена актуальность внедрения дистанционных технологий для проведения консультаций и врачей, и пациентов.

Не менее важный вопрос – обеспеченность пациентов необходимым запасом лекарств, а лиц с сахарным диабетом – еще и тест-полосками. Фармацевтическая промышленность осознает важность бесперебойного снабжения больных диабетом необходимыми препаратами. В свою очередь врачи должны напоминать пациентам о строгом соблюдении правил контроля за диабетом, недопустимости снижения дозы и тем более отмены инсулина в случае любой инфекции.

**– В октябре 2020 года состоится конференция с международным участием «Эндокринология: вызовы 21 века». Организаторами конференции выступят Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Мероприятие пройдет на площадке Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ведущего образовательного учреждения страны. Что, по вашему мнению, является вызовом 21 века?**

– Не сомневаюсь, что красной нитью мероприятия будет пронизана персонализация медицины. Актуальность этого вопроса не вызывает сомнений.

**– На какие еще проблемы нужно обратить особое внимание?**

– Следует также обратить внимание на необходимость продолжения активной интеграции результатов фундаментальных исследований в клиническую практику. Не надо бояться активности инвесторов в решении этих задач. Напротив, стоит заняться их активным привлечением, поскольку привычная схема бюджетного финансирования имеет ряд ограничений.

Актуальным вопросом остается применение алгоритмов искусственного интеллекта и машинного обучения для обработки и анализа больших баз данных, а также для повышения качества оказания медицинской помощи.

**– Что вы пожелаете участникам предстоящей конференции?**

– Участникам конференции можно пожелать постоянно совершенствоваться уже имеющиеся и приобретать новые профессиональные навыки, поскольку медицина – одна из самых быстро развивающихся научных областей.

**– Вы много лет посвятили научно-практической и образовательной деятельности. Какими принципами, по вашему мнению, должен руководствоваться в своей работе врач-эндокринолог?**

– Не думаю, что у эндокринолога принципы работы могут кардинально отличаться от принципов работы врача любой другой специальности. По моему личному и глубокому убеждению, врач должен быть уверен, что он занимается своим делом. Если такой уверенности нет или она исчезает, лучше уйти. Профессия врача требует большой самоотдачи и предполагает много лишений. Ей присущи эпизоды и эмоционального выгорания, и разочарования. Однако до тех пор, пока любишь свое дело, ты готов на определенные жертвы. Точно знаю, что эмоции, которые получает врач от позитивного результата работы, способны компенсировать любые жертвы. 🌟



## Профессор Н.А. ПЕТУНИНА: «Для некоторых категорий пациентов с сахарным диабетом 2 типа стартовая комбинированная терапия будет более предпочтительной опцией, чем рекомендованная ранее монотерапия»



*О перспективах в области эндокринологии, новых методах стартовой интенсивной терапии сахарного диабета 2 типа и многом другом беседуем с членом-корреспондентом Российской академии наук, заведующей кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главным внештатным специалистом-эндокринологом Центрального федерального округа, заслуженным работником высшей школы, д.м.н., профессором Ниной Александровной ПЕТУНИНОЙ.*

– В течение многих лет вы возглавляете кафедру эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Нина Александровна, что уже удалось сделать за это время и каковы планы на будущее?

– Я руковожу кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского с 2008 г. За эти годы нам удалось сформировать на кафедре молодой, талантливый и сплоченный коллектив. Средний возраст работников составляет 40 лет. Сотрудники кафедры

проходят путь от интерна, клинического ординатора до преподавателя кафедры, получают ученые степени и научные звания. За последнее десятилетие защищено десять диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, подготовлены еще четыре. На сегодняшний день в составе



## Актуальное интервью

кафедры трудятся член-корреспондент РАН, профессор, три доцента, ассистент, все имеют ученую степень доктора либо кандидата медицинских наук. Есть также молодое поколение: врачи-лаборанты, аспиранты и клинические ординаторы.

Сотрудники кафедры успешно занимаются не только образовательной, но и научной деятельностью, проводят клинические исследования, принимают участие в работе международных съездов и конференций.

С 1991 г. кафедра работает в составе Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, а с 2017 г. – на лечебном факультете (ныне Институт клинической медицины им. И.М. Склифосовского). С этого момента на кафедре осуществляется образовательная деятельность в рамках специалитета. Для этого нам пришлось существенным образом перестроить учебную деятельность, организовать студенческие научные кружки, школу мастерства, школу профессионального роста. Безусловно, работа со студентами – интересное и перспективное направление деятельности нашей кафедры.

Лечебную деятельность кафедра осуществляет на базе городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова и Центральной клинической больницы Министерства внутренних дел Российской Федерации. Сотрудничество кафедры эндокринологии с эндокринологическими отделениями этих больниц открывает возможности как для обучения врачей, так и для улучшения качества помощи, оказываемой пациентам. Только в этом году под руководством профессора Л.В. Недосуговой были успешно защищены две диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук врачами эндокринологических

отделений ГКБ № 67. Работники кафедры активно продвигают новые научные направления в клиническую практику, в частности патогенетическую терапию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, лечение эндокринной офтальмопатии, традиционно оказывают специализированную помощь самой многочисленной группе больных – пациентам с сахарным диабетом (СД). Продолжают начатую с конца 80-х гг. прошлого века подготовку кадров для практического здравоохранения в системе дополнительного профессионального образования.

Что касается дальнейших планов кафедры, то курс взят на развитие современных образовательных технологий, цифровизацию университета, развитие дистанционного образования. Безусловно, приоритетным направлением остается повышение качества учебно-методической, образовательной и научной работы, публикация работ ученых кафедры в высокорейтинговых журналах, которые индексируются в системах WOS и SCOPUS.

**– Вы являетесь научным руководителем конференции с международным участием «Эндокринология: вызовы 21 века», которая состоится в октябре этого года. Каковы ее цели и задачи?**

– Главная задача предстоящей конференции – реализация концепции непрерывного медицинского образования. Конференция направлена на повышение уровня знаний не только эндокринологов, но и широкого круга специалистов, в том числе врачей общей практики, которые сейчас занимаются вопросами диагностики и лечения социально значимых заболеваний в области эндокринологии. На мой взгляд, программа будет интересна и врачам-офтальмо-

логам, и акушерам-гинекологам. Надеемся, что конференция с международным участием станет площадкой для обмена опытом не только ведущих эндокринологов нашей страны, но и зарубежных коллег.

**– Какие направления в области эндокринологии станут центральными в рамках конференции?**

– В рамках конференции будет сделан акцент на социально значимых заболеваниях, таких как ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, патология щитовидной железы, эндокринная офтальмопатия. В фокусе внимания также будут вопросы диагностики и лечения осложнений СД 2 типа, эндокринных заболеваний в период пандемии COVID-19.

Отмечу, что конференция имеет не только практическую направленность – расширение знаний о диагностике и лечении указанных заболеваний. В рамках мероприятия состоятся научные сессии, на которых прозвучат доклады молодых ученых по основным научным направлениям нашей кафедры, а также кафедры эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, возглавляемой д.м.н., профессором А.М. Мкртумяном. Он также является научным руководителем конференции «Эндокринология: вызовы 21 века». Среди тем научных докладов – патогенез аутоиммунных эндокринных заболеваний, пластичность циркадных ритмов, молекулярно-генетическая диагностика опухолей щитовидной железы, разработка концепции прогноза риска развития рака щитовидной железы, а также роль маркеров воспаления в формировании незаживающих язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы.





## Актуальное интервью

**– Какова современная стратегия лечения больных сахарным диабетом 2 типа?**

– В последние годы концепция ведения пациентов с СД 2 типа значительно изменилась. От узкой концепции снижения уровня глюкозы как цели лечения через понимание патофизиологии гипергликемии мы пришли к необходимости решения принципиально новых задач. Накопление данных о патогенезе СД 2 типа привело к разработке и внедрению новых классов сахароснижающих препаратов и индивидуального подхода к терапии. На сегодняшний день не подвергается сомнению, что основной задачей лечения таких больных должны быть профилактика развития и замедление прогрессирования тяжелых хронических осложнений СД 2 типа, в частности сердечно-сосудистых.

**– Что, на ваш взгляд, является вызовом 21 века в области лечения диабета?**

– В этом году врачам был брошен новый вызов: эффективное лечение хронических заболеваний, в частности СД 2 типа, в условиях распространения коронавирусной инфекции. Этой теме будет посвящено как минимум два доклада на нашей конференции. Академик РАН М.В. Шестакова представит особенности ведения пациентов с СД и коронавирусной инфекцией, доцент нашей кафедры Н.С. Мартиросян сделает акцент на лечении больных коронавирусной инфекцией с патологией щитовидной железы.

Кроме того, вызовом 21 в. можно назвать формирование новых подходов к управлению СД 2 типа, в частности максимально эффективный контроль гликемии уже на начальных этапах заболевания, что потенциально может способствовать первичной профилактике его

осложнений, а также смещение концепции лечения с глюкоцентрической на кардио- и нефропротекцию.

**– Как вы считаете, сейчас эра глиптинов или глифлозинов?**

– Глиптины и глифлозины – инновационные группы сахароснижающих препаратов, которые появились в течение последних десяти лет. Их нельзя противопоставлять. Напротив, они способны дополнять друг друга, что важно для управления таким многофакторным заболеванием, как СД 2 типа. Уверена, что инкретиновая эра будет продолжаться. В настоящее время проводятся исследования эффектов и механизмов действия препаратов инкретинового ряда, создаются и апробируются новые комбинированные молекулы.

**– Что ждет диабетологию через пять лет?**

– Хотелось бы надеяться, что в ближайшие пять лет нам удастся решить многие вопросы, в частности преодоления клинической инертности, доступности инновационных классов сахароснижающих препаратов, льготного обеспечения фиксированными комбинациями, повышающими степень приверженности лечению. Кроме того, можно ожидать внедрения новейших научных технологий, которые позволят существенно расширить возможности и улучшить результаты лечения СД 2 типа. Речь идет об использовании молекулярно-генетических методов диагностики, клеточных технологий, развитии методов регенеративной медицины и бариатрической хирургии.

Без сомнения, для лечения больных СД 2 типа в ближайшем будущем появятся новые таргетные препараты, содержащие комбинированные молекулы, появятся новые способы

доставки инсулина и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1.

На мой взгляд, перспективными являются разработки в области периферической концепции лечения ожирения, с учетом его тесной связи с СД 2 типа. Доказано, что можно контролировать вес путем стимуляции процессов, связанных с расходом энергии (β3-агонисты). И это только некоторые перспективные направления.

Уверена, что будут созданы и внедрены в клиническую практику новые методы профилактики и лечения осложнений СД 2 типа.

Для повышения уровня оказания помощи больным СД также важно сокращать дистанцию между работами научных коллективов и реальной клинической практикой.

**– На ежегодном собрании Европейской ассоциации по изучению диабета были представлены результаты исследования VERIFY. В чем уникальность этого исследования?**

– Исследование VERIFY – пятилетнее исследование долгосрочных результатов ранней комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином у пациентов с СД 2 типа. Принципиально важным отличием исследования VERIFY от других исследований последних лет стало раннее назначение комбинированной терапии – на старте СД 2 типа, то есть это исследование стратегий в области лечения диабета, что роднит его с таким широкомасштабным исследованием, как UKPDS.

В молодой популяции больных зафиксировано значимое преимущество ранней стартовой комбинированной терапии перед поэтапной интенсификацией лечения. Это очень важно с практической точки зрения, потому что СД 2 типа молодеет во всем мире, и Российская Фе-

# Вместе сдержим диабет!

Ранняя патофизиологическая терапия ориентирована на замедление прогрессирования СД2:

**Галвус Мет®** –  
уверенный контроль по

**4** из **4** показателей  
гликемии<sup>2,7</sup>

Инкретин-направленная терапия  
с метформинном **10** из **11**  
влияет на звеньев патогенеза СД2<sup>1</sup>



Краткое описание Galvus Met®. GALVUS MET®. Вилдаглиптин + метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг. Регистрационный номер. ЛСР-001749/09. Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите инструкцию по медицинскому применению. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями): при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптинном или метформинном; у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптинном и метформинном в виде монотерапии; в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформинном без достижения адекватного контроля гликемии; в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения адекватного контроля гликемии; в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и необходимости улучшения контроля гликемии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушение функции почек тяжелой степени при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин. Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные заболевания). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечная-сосудистая недостаточность (шок), дыхательная недостаточность. Нарушения функции печени. Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, возможно, являющийся одним из побочных эффектов метформина, препарат Galvus Met® не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей функции печени. Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз следует корректировать инсулинотерапией. Лактоацидоз (в том числе, и в анамнезе). Препарат не назначается за 48 часов перед хирургическими операциями, радиационными, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 48 часов после их проведения. Беременность и период лактации. Сахарный диабет 1 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. **Способ применения и дозы.** Препарат применяют внутрь. Режим дозирования препарата Galvus Met® следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении препарата Galvus Met® не следует превышать рекомендованную максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг). Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Galvus Met® принимают во время еды. Начальная доза препарата Galvus Met® при неэффективности монотерапии вилдаглиптинном. Лечение препаратом Galvus Met® можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг+500 мг 2 раза в сутки, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. Начальная доза препарата Galvus Met® при неэффективности монотерапии метформинном. В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, лечение препаратом Galvus Met® можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг 2 раза в сутки. Начальная доза препарата Galvus Met® у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптинном и метформинном в виде отдельных таблеток. В зависимости от дозы уже принимаемых вилдаглиптина или метформина, лечение препаратом Galvus Met® следует начинать с таблетки максимально близкой по дозировке к существующему лечению 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг, и титровать по эффекту. Стартовая доза препарата Galvus Met® в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений. В качестве стартовой терапии Galvus Met® следует назначать в начальной дозе 50 мг+500 мг однократно в сутки и после оценки терапевтического эффекта постепенно титровать до 50 мг+1000 мг дважды в сутки. Комбинированная терапия препаратом Galvus Met® совместно с производными сульфонилмочевины или инсулином. Доза препарата Galvus Met® рассчитывается из дозы вилдаглиптина 50 мг x 2 раза в день (100 мг в день) и метформина в дозе, равной принимаемой ранее в виде монотерапии. **Меры предосторожности.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуются применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактоацидоза. Следует проводить оценку почечной функции до начала лечения, а также регулярно во время терапии препаратом Galvus Met®. У пожилых пациентов функцию почек следует контролировать чаще. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных средств, способных оказывать влияние на функцию почек или фармакокинетику метформина. При проведении рентгенологических исследований, требующих внутрисосудистого введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, Galvus Met® следует временно отменить. При возникновении состояний, сопровождающихся гипоксией, препарат следует немедленно отменить. На время хирургических вмешательств Galvus Met® следует отменить. Пациентов следует предупреждать о недопустимости злоупотребления алкоголем на фоне применения препарата Galvus Met®. Перед назначением препарата Galvus Met®, а также регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения препарата Galvus Met® терапию препаратом следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя. Применение препарата Galvus Met® связано с риском снижения сывороточной концентрации витамина B12, а также развития гипогликемии. Следует временно прекратить терапию препаратом Galvus Met® при невозможности контроля уровня гликемии. При появлении признаков ухудшения функции почек препарат Galvus Met® следует отменить. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Поскольку достаточных данных по применению препарата Galvus Met® у беременных женщин нет, применение препарата при беременности противопоказано. Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, применение препарата Galvus Met® в период грудного вскармливания противопоказано. **Взаимодействие.** Вилдаглиптин. Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глюбенкламидом, пиоглитазоном, метформинном) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном, варфаринном), не установлено. Метформин. Установлено взаимодействие со следующими препаратами: фуросемид, нифедипин, органические катионы, препараты, вызывающие гипергликемию, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, бета-2-симпатомиметики, а также алкоголь. **Побочные эффекты.** Вилдаглиптин: Редко отмечались ангионевротический отек и нарушения функции печени (включая гепатит). Вилдаглиптин в качестве монотерапии. Часто: головокружение. Нечасто: головная боль, запоры, периферические отеки. Метформин в качестве монотерапии: Очень часто: потеря аппетита, метеоризм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе. Часто: диспепсия. Очень редко: лактоацидоз, гепатит, кожные реакции (в частности эритема, зуд, крапивница), снижение всасывания витамина B12, нарушения биохимических показателей функции печени. Комбинация вилдаглиптина и метформина. Часто: тремор, головокружение, головная боль. При применении вилдаглиптина совместно с инсулином. Часто: головная боль, тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс, озноб, гипогликемия. Нечасто: диарея, метеоризм. При применении вилдаглиптина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины. Часто: головокружение, тремор, астения, гипогликемия, гипергидроз. Нечасто: запор. По данным постмаркетинговых исследований. Частота неизвестна: панкреатит, гепатит (обратим при прекращении терапии), повышение активности «печеночных» ферментов, миалгия, крапивница, буллезное и экфолиативное поражение кожи, включая пузырный pemfigoid, артралгия, в редких случаях выраженная. 1. Ametov, Pathophysiological Approach as a Basis for the Selection of Strategy for the Success Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Farmateka 2017; 5:1-84; 2. Adapted from Monnier, L., Colette, C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? Diabetes Care 31 Suppl 2:S150-S154, 2008; 3. Keating GM. Vildagliptin: A review of its Use in type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2014;74(5):587-610; 4. Rizzo MR, Barberi M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute. Diabetes Care. 2012; 5. Chen Xiaoyan et al. Effects of vildagliptin versus saxagliptin on daily acute glucose fluctuations in Chinese patients with T2DM inadequately controlled with a combination of metformin and sulfonylurea. Current Medical Research and Opinion 2016; 32:6, 1131-1136; 6. Vanita R.Aroda, MD. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 6, 2012: 1247-1258; 7. Li C-J, Liu X-J, Bai L, et al. Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents. Diabetol Metab Syndr. 2014;6(1):1-9. N=207

© 000 «Новартис Фарма» Россия, Москва, 125315 Ленинградский пр-т, 72/3, +7 (495) 967-1270, +7 (495) 967-1268, <http://www.novartis.ru>  
Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий



## Актуальное интервью

дерация не является исключением. Стремительно растет число детей, страдающих СД 2 типа. Раннее воздействие негативных факторов – гипергликемии, воспаления, которые ассоциированы с развитием заболевания, конечно, увеличивает риск более раннего развития осложнений, инвалидизации и сокращения продолжительности жизни.

**– Какой вклад внесло исследование VERIFY в научную базу?**

– В исследовании VERIFY продемонстрирована возможность усовершенствования методов терапии СД 2 типа и, как следствие, улучшения ее результатов. В ходе исследования доказано не только преимущество ранней комбинированной терапии метформином и вилдаглиптином в контроле над заболеванием, но и влияние вилдаглиптина на функцию  $\beta$ -клеток, инсулинорезистентность. Подтверждена безопасность и переносимость такого лечения. Кроме того, в рамках исследования показана способность патогенетически обоснованной комбинированной терапии метформином и вилдаглиптином управлять прогрессированием СД 2 типа с тенденцией к снижению частоты сердечно-сосудистых исходов.

Исследование VERIFY иногда называют «UKPDS 21 века». Напомним, что исследование UKPDS, в котором были продемонстрированы преимущества интенсивного контроля гликемии в отношении профилактики осложнений диабета, определило стратегию лечения СД 2 типа на длительный период времени и является «библией диабетологии». Проводя параллель, можно предположить, что исследование VERIFY будет во многом определять стратегию лечения больных СД 2 типа в ближайшее время.

**– Повлияли ли результаты исследования на стратегию ведения больных и как?**

– Безусловно, результаты исследования VERIFY имеют не только научное, но и практическое значение. В новой версии консенсуса Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета уже прописано, что для некоторых категорий пациентов с СД 2 типа стартовая комбинированная терапия будет более предпочтительной опцией, чем рекомендованная ранее монотерапия. Надеюсь, что результаты исследования найдут отражение и в новой версии российских алгоритмов оказания специализированной помощи больным СД 2 типа.

**– Насколько исследование VERIFY помогло ответить на такие вопросы, как возможность длительного поддержания компенсации сахарного диабета 2 типа, сохранения функции  $\beta$ -клеток, повышения приверженности пациентов лечению, снижения клинической инертности врачей?**

– Результаты исследования VERIFY однозначно демонстрируют преимущества ранней комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином перед стандартным лечением в отношении длительного поддержания контроля СД 2 типа. В исследовании также была дана оценка терапии в отношении функции  $\beta$ -клеток. Ее сохранение способствует прежде всего более длительному удержанию эффекта лечения. На прошедшей в сентябре сессии Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета были представлены данные по расчетному показателю НОМА- $\beta$ , демонстрирующие сохранность  $\beta$ -клеточного потенциала в группе ранней комбинированной терапии.

Что касается повышения приверженности пациентов лечению, конечно, назначение комбинированной терапии повышает степень приверженности, а значит, улучшает ре-

зультат лечения и тем самым снижает клиническую инертность врачей. Известно, что низкая мотивация пациентов провоцирует врача на клиническую инертность и наоборот.

**– Какие пациенты, по вашему мнению, наиболее выиграют от стартовой интенсивной терапии?**

– На сегодняшний день, к сожалению, остается проблема поздней диагностики СД 2 типа, когда диагноз ставится на этапе развития серьезных осложнений. Поэтому от стартовой интенсивной терапии прежде всего выиграют те, кому своевременно поставлен диагноз. Раннее назначение патогенетической комбинированной терапии, как было показано в исследовании VERIFY, позволяет не только максимально эффективно контролировать сахарный диабет 2 типа, но и задавать тренды на снижение риска развития осложнений, то есть потенциально решать вопрос их первичной профилактики.

**– Исходя из результатов исследования, можно ли сделать вывод о снижении стоимости лечения больных сахарным диабетом 2 типа?**

– Самая дорогостоящая составляющая лечения СД 2 типа – лечение осложнений. Если осложнения будут возникать позже или не будут возникать вообще, это обернется прямой экономической выгодой. Лечение больных будет и дешевле, и эффективнее. Кроме экономической выгоды концепция ранней стартовой комбинированной терапии СД 2 типа подразумевает реальные для каждого пациента и для общества в целом преимущества, такие как улучшение долгосрочных прогнозов, предотвращение инвалидизации и сохранение высокого качества жизни. ☺



МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>



27-28 ОКТЯБРЯ 2020

ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

10.00-18.00

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: ВЫЗОВЫ 21 ВЕКА

Научные руководители:

ПЕТУНИНА НИНА АЛЕКСАНДРОВНА,  
Д.М.Н., ПРОФЕССОР

МКРТУМЯН АШОТ МУСАЕЛОВИЧ,  
Д.М.Н., ПРОФЕССОР



## Профессор А.М. МКРТУМЯН: «Эффективный и безопасный контроль сахарного диабета и таким образом его осложнений с помощью инновационных препаратов не только значительно улучшит качество жизни больных, но и существенно снизит затраты государственного бюджета»



*Сахарный диабет относится к наиболее распространенным эндокринным заболеваниям. Одной из главных проблем по-прежнему остаются развивающиеся на его фоне осложнения. Как повысить эффективность лечения сахарного диабета? С помощью каких терапевтических методов можно добиться не только оптимального контроля углеводного обмена, но и снижения риска развития осложнений? На эти и другие вопросы отвечает заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель отдела эндокринных и метаболических заболеваний Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН.*

– Количество пациентов с сахарным диабетом во всем мире, в том числе в России, неуклонно возрастает. Чем объясняется столь негативная динамика?

– В настоящее время сахарный диабет (СД) является острой медико-социальной проблемой. Одна из причин этого – резкое увеличение заболеваемости. По оценкам экспер-

тов, каждые десять лет количество больных диабетом удваивается. Согласно прогнозу, к 2040 г. их число может составить 642 млн. На мой взгляд, официальные прогнозы носят в высшей степени оптимистичный характер. Объективные данные дают основание предполагать, что численность пациентов к 2040 г. будет значительно выше – 730 млн.

Следует отметить, что столь масштабный характер распространения прежде всего обусловлен увеличением популяции с сахарным диабетом 2 типа. Так, на долю последнего приходится порядка 90% в структуре заболеваемости диабетом.

Данная негативная тенденция во многом объясняется современным образом жизни, который не соответствует физиологии человека. Никогда еще человечество не жило в условиях такого изобилия продуктов питания, никогда не вело столь малоподвижный образ жизни. Высококалорийная пища, чрезмерное употребление сладкого, гиподинамия привели к повышению количества лиц с избыточной массой тела и ожирением. В частности, в России у 55% взрослого населения имеет место избыточная масса тела, порядка 30% из них страдают ожирением. Кроме того, растет число детей с ожирением. Это не может не вызывать беспокойства, поскольку ожирение ассоциируется с риском возникновения СД 2 типа во взрослом возрасте. Эксперты Всемирной организации здравоохранения признали ожирение самым мощным модифицируемым фактором развития СД 2 типа.



## Актуальное интервью

**– Как за последнее время изменился взгляд на патогенез сахарного диабета и его осложнений?**

– Прошло не одно столетие, прежде чем врачи подразделили сахарный диабет на два типа: инсулинзависимый (1 тип) и инсулиннезависимый (2 тип). Вплоть до середины 20 в. его классифицировали на диабет тощих и диабет тучных. В отношении молодых пациентов использовали термин «ювенильный диабет», пожилых – «диабет взрослых».

В настоящее время патогенез СД 1 и 2 типов изучен достаточно хорошо. Сахарный диабет 1 типа признан аутоиммунным заболеванием. Сахарный диабет 2 типа относят к мультифакториальным, генетически детерминированным заболеваниям. Генетические поломки, лежащие в основе его развития, хорошо изучены. Однако генетическая предрасположенность преимущественно к инсулинорезистентности – одному из ведущих факторов развития СД 2 типа, не фатальная неизбежность. В активации инсулинорезистентности большую роль играют внешние факторы, в первую очередь избыточная масса тела и ожирение.

В течение длительного времени организм пытается компенсировать инсулинорезистентность за счет повышенной секреции инсулина. Гиперинсулинемия в свою очередь оказывает негативное влияние на организм.

Инсулин считается мощным антилипидическим гормоном. Его способность препятствовать распаду жира в десять раз превосходит сахароснижающий эффект. На фоне инсулинорезистентности антилипидическое действие инсулина значительно повышается, что приводит к избыточному накоплению жира.

Кроме того, инсулин является мощнейшим анаболическим гормоном, способствующим пролиферации клеток. Это один из механизмов, объясняющих высокий риск развития онкологических заболеваний у лиц с СД 2 типа. В настоящее время онкопатология занимает третье место в структуре

смертности пациентов с СД 2 типа, уступая лишь сердечно-сосудистым катастрофам и сердечной недостаточности.

Достоверно известно, что инсулинорезистентность предшествует клинической манифестации СД 2 типа. Формирование сосудистых осложнений также осуществляется на этом этапе.

Длительная инсулинорезистентность истощает потенциал островковых клеток поджелудочной железы, приводит к ускоренному атеросклерозу сосудов, нарушению микро- и макроциркуляции, что лежит в основе формирования артериальной гипертензии. Избыточная продукция инсулина способствует усиленной реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах. Увеличение объема циркулирующей крови в свою очередь формирует объем-зависимый тип гипертонической болезни.

Поражение сосудистой стенки, нарушение кровообращения приводят к гипоксии, кислородному голоданию тканей.

Поскольку инсулинорезистентность, сформировавшаяся вследствие избыточной массы тела и ожирения, является ключевым звеном сложных механизмов развития микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа, необходима ее своевременная коррекция.

**– Лечение сахарного диабета считается одной из сложнейших задач диабетологии. Какие терапевтические подходы считаются наиболее эффективными?**

– Хочу отметить, что изменение привычного образа жизни уже может обеспечить коррекцию инсулинорезистентности. Прежде всего больные диабетом должны соблюдать правила рационального питания – исключение легкоусвояемых углеводов и ограничение потребления жиров. В противном случае, даже несмотря на фармакотерапию, восстановить чувствительность клеток и тканей к инсулину и компенсировать нарушения углеводного обмена будет сложно. Безусловно, рацио-

нальное питание должно сочетаться с адекватными физическими нагрузками и контролем массы тела.

В этой связи показательны результаты исследования Diabetes Prevention Program (DPP) (2002 г.). Так, интенсивное изменение образа жизни лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе снижало риск развития СД 2 типа на 58%, в то время как применение метформина – только на 37%.

При недостаточной эффективности изменения образа жизни назначают пероральный сахароснижающий препарат, в дальнейшем – комбинированную терапию.

Препаратом первого выбора остается метформин. Механизм его действия обеспечивает уменьшение инсулинорезистентности, глюконеогенеза, гликогенолиза и интестинальной абсорбции глюкозы. Метформин в определенной степени можно отнести к сенситайзерам инсулина, то есть к препаратам, способным повышать чувствительность периферических тканей к инсулину.

Основной фармакологический эффект метформина связан со снижением продукции глюкозы печенью, способностью подавлять гепатическую продукцию глюкозы, особенно ночью.

Изучение метформина, который применяется в клинической практике более 60 лет, не прекращается. Была открыта его способность подавлять канцерогенез, снижать аппетит, положительно влиять на гены долголетия и продолжительность жизни.

Согласно алгоритмам оказания специализированной помощи больным СД, метформин является препаратом первой линии в сочетании с изменением образа жизни, за исключением пациентов с хронической болезнью почек и сердечно-сосудистой патологией.

Необходимо отметить, что на сегодняшний день арсенал сахароснижающих препаратов достаточно широк. Появление многих из них было связано с открытием новых патогенетических звеньев СД. Так, до





## Актуальное интервью

определенного времени считалось, что функция островкового аппарата поджелудочной железы регулируется уровнем гликемии. Однако проведенные в конце прошлого века исследования в области диабетологии позволили установить, что островковый аппарат поджелудочной железы также имеет тропные гормоны, которые вырабатываются не в гипофизе, а в кишечнике. Упорные научные поиски привели к установлению значимой роли в регуляции углеводного обмена таких гормонов кишечника, как глюкагоноподобный пептид 1 и глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид. Указанные гормоны известны как инкретины.

У больных СД 2 типа эффект инкретинов снижен. Подъем уровня инкретинов для стимуляции секреции инсулина в ответ на прием пищи уже через пару минут инактивируется дипептидилпептидазой 4 (ДПП-4). Это открытие повлекло за собой разработку ингибиторов ДПП-4. Препараты данной группы подавляют активность фермента ДПП-4, вследствие чего эндогенные инкретины не разрушаются. Ингибирование ДПП-4 приводит к восстановлению как тощакового, так и постпрандиального уровня инкретинов.

Ингибиторы ДПП-4 по праву считаются инновационным классом сахароснижающих препаратов. Их действие физиологично и носит глюкозозависимый характер, поэтому на фоне терапии ингибиторами ДПП-4 риск развития гипогликемий сводится к минимуму.

Помимо глюкозозависимой секреции инсулина к положительным эффектам ингибиторов ДПП-4 следует отнести улучшение функции  $\beta$ -клеток, замедление опорожнения желудка и подавление аппетита. Преимуществом препаратов данной группы также являются способ и кратность приема. Например, представитель данной группы алоглиптин принимают перорально один раз в день, что способно повысить приверженность пациентов лечению.

**– Согласно современным требованиям, сахароснижающие препараты должны быть не только эффективными, но и безопасными...**

– Поскольку риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом выше, чем в популяции, были проведены долгосрочные масштабные исследования сердечно-сосудистой безопасности разных ингибиторов ДПП-4 (SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS) у больных СД 2 типа с факторами риска развития или наличием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.

В исследовании EXAMINE, например, оценивалось влияние алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы у лиц с СД 2 типа старше 18 лет, перенесших острый инфаркт миокарда или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии за 15–90 дней до рандомизации. Первичная конечная точка представляла собой комбинацию событий: сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта.

Результаты исследования EXAMINE продемонстрировали сердечно-сосудистую безопасность алоглиптина у недавно перенесших острый коронарный синдром. Кроме того, применение алоглиптина не сопровождалось ни развитием сердечной недостаточности, ни ухудшением ее течения.

В исследовании SPEAD-A по оценке протективного действия алоглиптина у больных СД 2 типа установлено, что такая терапия способствовала уменьшению плотности сонной артерии и, как следствие, замедлению прогрессирования атеросклероза.

Как известно, существенным ограничением при выборе сахароснижающих препаратов является хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия. Ингибиторы ДПП-4 считаются безопасными для пациентов с почечной недостаточностью любой стадии. Согласно результатам исследований, у больных СД 2 типа с терминальной почечной недостаточностью применение алоглиптина (препарата Випидия)

в минимальной дозе 12,5 мг не оказывало негативного влияния на почечную функцию.

Кроме того, было доказано терапевтическое преимущество алоглиптина перед другими ингибиторами ДПП-4. Метаанализ 43 исследований, проведенный А. Саруано и соавт. в 2013 г., показал, что в группах вилдаглиптина, ситаглиптина и саксаглиптина уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7,0% достигли 37–38% больных СД 2 типа, в то время как в группе алоглиптина – 43%.

**– Сейчас все чаще подчеркивают целесообразность назначения комбинированной терапии уже на старте. Проводились ли исследования комбинаций алоглиптина?**

– Эффективность и безопасность алоглиптина у больных СД 2 типа в виде монотерапии, а также в комбинации с метформином, глибенкламидом, пиоглитазоном, инсулином продемонстрированы в ряде исследований. Так, терапия ингибиторами ДПП-4 оказывает влияние на 7 из 11 поломок, ассоциированных с развитием СД 2 типа, а в комбинации с метформином – на 10, следовательно, можно рассчитывать и на больший сахароснижающий потенциал такого лечения.

Особого внимания в связи со сказанным заслуживает препарат Випдомет, представляющий собой фиксированную комбинацию алоглиптина и метформина. Сравнительное исследование эффективности фиксированной комбинации алоглиптина и метформина и их свободной комбинации у больных СД 2 типа позволило сделать вывод, что фиксированная комбинация была более эффективна в достижении целевых значений HbA1c и обеспечивала лучшую приверженность лечению.

Фиксированная комбинация алоглиптина и метформина ассоциировалась с более длительным удержанием эффекта при минимальном риске гипогликемий. Это дает основание назначать фиксированную

**Випдомет®** алоглиптин+метформин

**Випидия®** алоглиптин

# ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ HbA1c, ДОКАЗАННОЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКОЙ\*

\*ИССЛЕДОВАНИЕ ENTIRE<sup>†</sup>

СНИЖЕНИЕ HbA1c

Вспомогательное лечение HbA1c -7,5\*

Вспомогательное лечение HbA1c -7,5-9,0\*

Вспомогательное лечение HbA1c -9,0\*

-0,6

-1,1

-2,5

53

центра в РФ

1399

пациентов



Реклама

Г. Шестакова М.В. Проблемы эндокринологии 2020;36(2)

**Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата:** ВИПИДИЯ®. РУ № ЛП-002644 от 01.06.2017. МНН: алоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытие пленочной оболочкой, 12,5/25 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа — для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок, у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия® составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии, или в дополнение к метформину, глицазолу - динидолу, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформин, тиазолидиндионом или инсулином. Препарат Випидия® может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинации препарата Випидия® с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформин и тиазолидиндион. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформин и производным сульфонилмочевины окончательно не установлены. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекция дозы препарата Випидия® не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия® составляет 12,5 мг один раз в сутки. Алоглиптин не изучался у пациентов, проводящих перитонеальный диализ. Не требуется коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция дозы препарата Випидия® у пациентов старше 65 лет. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу или серьезные реакция гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV); тяжелая печеночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжелая почечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (частота):** головная боль, боль в эпигастриальной области, газ-дисфагическая рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назфарингит. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **С осторожностью:** острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести, в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформин и тиазолидиндион. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

**Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата:** ВИПДОМЕТ®. РУ № ЛП-004576. МНН: Алоглиптин+метформин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытие пленочной оболочкой, 12,5 мг + 500 мг; 12,5 мг + 1000 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа, у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам; монотерапии у пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии метформин, или в качестве замещения у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформин и алоглиптин в виде монотерапии; комбинированная терапия в комбинации с гипогликемическим препаратом, когда терапия метформин и гипогликемическим препаратом не приводит к адекватному контролю гликемии; в комбинации с инсулином, когда терапия инсулином и метформин не приводит к адекватному контролю гликемии. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Препарат Випдомет® следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки одновременно с приемом пищи с целью уменьшения нежелательных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. В случае если пациент пропустил прием препарата Випдомет®, он должен принять его сразу после того, как вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не следует принимать двойную дозу препарата Випдомет®, одновременно, в данном случае прием дозы следует пропустить. Доза препарата Випдомет® должна подбираться индивидуально. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при монотерапии метформин, рекомендуемая доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при комбинированной терапии метформин и гипогликемическим препаратом в максимально переносимой дозе; препарат Випдомет® назначают в дополнение к гипогликемическому препарату, при этом приемлемая доза гипогликемического препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. При приеме данной терапии следует соблюдать осторожность в связи с риском развития лактоацидоза. В случае развития гипогликемии возможно рассмотрение снижения приемлемых доз метформина или алоглиптина. В качестве замещения у пациентов, принимающих алоглиптин и метформин в виде монотерапии; суточная доза алоглиптина и метформина в составе препарата Випдомет® должна соответствовать суточным дозам алоглиптина и метформина, принимаемым ранее. Разовая доза алоглиптина в составе препарата Випдомет® должна быть снижена в 2 раза, поскольку таблетка принимается 2 раза в сутки, при этом разовая доза метформина должна оставаться неизменной. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимально переносимой дозе и инсулина; доза препарата Випдомет® должна обеспечивать прием метформина в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки и прием метформина в ранее принимаемой дозе. Во избежание риска развития гипогликемии возможно снижение дозы инсулина. Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата Випдомет® составляет 2 таблетки. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** гиперчувствительность к алоглиптину, или метформину, или к любому вспомогательному веществу; или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; любой тип острого метаболитического ацидоза; кетоацидоз (в том числе в анамнезе); диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома; почечная недостаточность средней или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (потеря рвота, диарея, лихорадка), тяжелые инфекционные заболевания, состояние гипоксии (шок, сепсис, инфекция почек, бронхолегочные заболевания); клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний/состояний, которые могут приводить к тяжелой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики), дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда; печеночная недостаточность; нарушения функции печени; острая алкогольная интоксикация; хронический алкоголизм; соблюдение гипонатриевой диеты (менее 1000 ммоль/сут); применение в течение 48 часов и в течение 48 часов после проведения радиационного или рентгенологического исследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ; обширные хирургические операции в травме, когда показано проведение инсулинотерапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст пациента до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; совместное применение с производными сульфонилмочевины в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности. **Побочное действие (очень часто и часто):** инфекции верхних дыхательных путей, назфарингит, головная боль, нарушение вкуса (металлический привкус во рту), боль в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроинтестинальный, гастрит, зуд, сыпь, гипогликемия в случае совместного применения с препаратом, содержащим сульфонилмочевину или инсулин. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития или лактоацидоза; применение препарата Випдомет® в комбинации с гипогликемическим препаратом с панкреатитом в анамнезе. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

АО «Нинфарм», Свлянская, д.7, Бокс №4599, Нижний Новгород, Россия, 603950.  
 Тел.: +7 (833) 278 80 88; факс: +7 (833) 430 72 13.  
 E-mail: info@stada.ru  
 www.stada.ru

6566832002N0004E



Нижний Новгород - 603950





## Актуальное интервью

комбинацию в качестве стартовой большой СД 2 типа с уровнем HbA1c 7,5% и выше.

**– На практике часто приходится сталкиваться с клинической инерцией. Как ее преодолеть?**

– Согласно современным рекомендациям, при СД 2 типа необходима своевременная интенсификация сахароснижающей терапии. В реальной практике при недостижении целевого показателя HbA1c пациент длительное время остается на монотерапии, а для интенсификации лечения к метформину нередко добавляют производные сульфонилмочевины, отличающиеся высоким сахароснижающим эффектом и невысокой стоимостью, но сопряженные с риском прибавки массы тела и гипогликемий.

Причин клинической инерции много...

Преодоление клинической инерции требует усилий как от врача, так и от пациента. Не надо бояться назначать современную эффективную и безопасную сахароснижающую терапию, в частности ингибиторы ДПП-4. Это, наоборот, может мотивировать больного следовать врачебным рекомендациям.

**– Осложнения диабета – тяжелое бремя для системы здравоохранения. Возможно ли предупредить их развитие?**

– Актуальность проблемы сахарного диабета, его медико-социальное звучание обусловлены не только высокой его распространенностью, но и многочисленными тяжелыми последствиями. В настоящее время широко растиражирована фраза выдающегося немецкого диабетолога Майкла Бергера: «Сахарный диабет – не болезнь, а образ жизни». Ее продолжение: «Болезнь диабетом – все равно что водить машину по оживленной трассе. Надо знать правила движения». Следование правилам, современным алгоритмам лечения диабета помогает предупредить развитие его тяжелых сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смерти пациентов.

В 2015 г. я перечислил основные грозные осложнения СД в виде акростиха. Получилась своеобразная САГА о диабете:

Слепота – каждый шестой житель планеты слепнет вследствие сахарного диабета;

Ампутация – каждый седьмой ампутант на планете болен сахарным диабетом;

Гемодиализ – каждый третий житель планеты, нуждающийся в гемодиализе, болен сахарным диабетом; Аортокоронарное шунтирование – каждый пятый житель планеты, нуждающийся в аортокоронарном шунтировании, страдает сахарным диабетом.

Бесспорно, эффективный и безопасный контроль заболевания и таким образом его осложнений с помощью инновационных препаратов не только значительно улучшит качество жизни больных, но и существенно снизит затраты государственного бюджета.

**– Насколько значимую роль в снижении инсулинорезистентности играют такие классические инсулин-сенситайзеры, как тиазолидиндионы?**

– Как уже отмечалось, инсулинорезистентность является ключевым звеном развития микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа. Ее коррекция позволяет профилактировать их появление. В этой связи особый интерес представляет класс тиазолидиндионов, или глитазонов, механизм действия которых существенно отличается от такового метформина.

Основной механизм действия тиазолидиндионов направлен на активацию ядерных PPAR-γ-рецепторов. Под их влиянием изменяется регуляция углеводного обмена, но что еще более важно – значительно повышается чувствительность к инсулину жировой, мышечной и печеночной тканей. Это характеризует тиазолидиндионы как сенситайзеры инсулина и делает их привлекательными для использования у больных СД 2 типа.

Представленные на российском фармацевтическом рынке глитазо-

ны – росиглитазон и пиоглитазон широко применялись в диабетологической практике, пока не появились данные о том, что росиглитазон по сравнению с плацебо или другими сахароснижающими препаратами увеличивал риск развития острого инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Это поставило под сомнение правомерность применения росиглитазона у больных диабетом. Эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, а следом эксперты Европейского агентства лекарственных средств отозвали росиглитазон с фармацевтического рынка.

В отношении пиоглитазона четкие претензии отсутствовали, что дало основание для дальнейшего изучения его сердечно-сосудистой безопасности. В исследованиях PROactive, CHICAGO, PERISCOPE продемонстрировано положительное влияние пиоглитазона на события, связанные с поражением крупных сосудов. Поэтому пиоглитазон присутствует на отечественном рынке. В 2021 г. планируется вывод новых комбинаций препарата.

Следует отметить, что в ходе исследований эффективности комбинации пиоглитазона с другими пероральными сахароснижающими препаратами получены хорошие результаты в отношении контроля гликемии. В ряде исследований японских ученых комбинация пиоглитазона и алоглиптина ассоциировалась с великолепными результатами в отношении достижения гликемического контроля и поддержания достигнутых показателей.

В настоящее время пиоглитазон вполне может претендовать на звание основного препарата в борьбе с инсулинорезистентностью.

Несомненно, внедрение в клиническую практику пиоглитазона позволит расширить возможности по индивидуальному подбору терапии для пациентов с СД 2 типа. Это самое главное, поскольку надо лечить не болезнь, а больного! 🌟





# НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

**NOP2030.RU**

**СОБИРАЕМ  
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ  
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама

## ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии





## Профессор Т.Ю. ДЕМИДОВА: «Для эффективности инсулинотерапии важны адекватный подбор дозы, своевременная ее титрация, обучение пациентов правилам техники инъекций, а также соблюдение рекомендаций по самоконтролю и лечению»



*О возможностях предотвращения осложнений сахарного диабета 2 типа, значении инсулинотерапии в обеспечении оптимального контроля гликемии и улучшении прогноза, барьерах, препятствующих ее своевременному началу, и способах их преодоления рассказывает заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор Татьяна Юльевна ДЕМИДОВА.*

– Несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику новых классов инновационных противодиабетических препаратов, достижение длительного контроля гликемии и предупреждение развития осложнений сахарного диабета по-прежнему остаются сложной задачей современной диабетологии. Какие ключевые причины лежат в основе хронической декомпенсации углеводного обмена и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений?

– Действительно, на сегодняшний день в практику клиницистов внедрено много инструментов, способствующих успешному управлению сахарным диабетом (СД). Однако сохраняются сложности в долговременной компенсации углеводного обмена.

К основным причинам хронической декомпенсации, а также сохранения тенденции к прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа можно отнести низкую приверженность пациентов врачебным рекомендациям, несвоевременность назначения и интенсификации сахароснижающей терапии врачами, отсутствие полноценного скрининга осложнений сахарного диабета, трудности во взаимодействии между врачом и пациентом. Управление сахарным диабетом

и его осложнениями в глобальном плане представляет тяжелый многостадийный процесс, успешность которого основывается в том числе на вовлеченности пациента.

Кроме того, хроническая декомпенсация может быть обусловлена низкой осведомленностью медицинских работников о современных возможностях безопасной и при этом эффективной терапии, направленной не только на нормализацию показателей углеводного обмена, но и на предупреждение развития кардиометаболических осложнений.

– Насколько сегодня актуальна тактика лечения до достижения целевых значений гликированного гемоглобина, если учесть, что существуют инновационные препараты, которые снижают риск развития осложнений и смертность от сахарного диабета?

– В настоящее время мы имеем широкий пул сахароснижающих препаратов, обладающих улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, выраженными кардио-, нефропротективными и другими эффектами, направленными на коррекцию метаболических нарушений и способствующих, по данным различных международных исследований, снижению смертности.



## Актуальное интервью

Однако ключевым звеном в управлении СД и его осложнениями остается гликемический контроль, подразумевающий как ежедневный самоконтроль глюкозы, так и контроль гликированного гемоглобина (HbA1c) как основного маркера эффективности проводимой терапии.

При этом следует принимать во внимание, что оценка уровня гликированного гемоглобина имеет ряд существенных ограничений. Так, данный показатель отражает только средний уровень глюкозы за три месяца. Он не позволяет оценить вариабельность гликемии, частоту гипо- и гипергликемий. Помимо этого гликированный гемоглобин неинформативен при таких сопутствующих состояниях, как анемия, гемоглобинопатии, нефротический синдром, что нередко встречается у пациентов старшей возрастной группы.

**– Установлено, что своевременное начало инсулинотерапии для контроля заболевания улучшает прогноз, замедляя развитие необратимых изменений в организме. Какие барьеры препятствуют этому?**

– Часто несвоевременное начало инсулинотерапии и неудовлетворительная компенсация СД 2 типа на ее фоне являются следствием негативного отношения пациентов к такому варианту лечения, психологического сопротивления назначению инсулина и низкой приверженности терапии. Усугубляется это и тем, что пациенты с СД 2 типа в большинстве своем лица пожилого возраста, для которых любое изменение привычных условий жизни представляет определенные трудности. Так называемая психологическая резистентность к инсулину основывается на целом спектре опасений, включая опасения гипогликемий, набора массы тела, необходимости выполнения инъекций и адаптации инсулинотерапии к привычному образу жизни.

Кроме того, препятствовать началу инсулинотерапии может клиническая инертность врачей, связанная с нежеланием менять терапию, несмотря на недостижение целевой гликемии и наличие очевидных симптомов декомпенсации углеводного обмена на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов.

**– Существуют ли проблемы, связанные с ведением пациентов на инсулинотерапии?**

– К основным сложностям в ведении пациентов на инсулинотерапии прежде всего следует отнести ограниченное время приема. Врачи не успевают сообщить всю необходимую информацию. Слишком много надо затратить сил и слишком многое объяснить, чтобы назначить такое лечение, особенно тем, кто приходит впервые и недостаточно осведомлен о том, как контролировать заболевание. Поэтому для успешного управления сахарным диабетом крайне важно обучение пациента. Без этого даже самые эффективные лекарства не могут гарантировать успех лечения.

Кроме того, инсулинотерапия подразумевает динамический контакт пациента с лечащим врачом с целью своевременной коррекции и титрации доз, что в реальной жизни не всегда выполнимо.

**– Каковы основные этапы инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа?**

– Алгоритм применения инсулинотерапии при СД 2 типа предполагает несколько этапов.

Первый этап – инициация терапии в отсутствие достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или их комбинаций. В качестве старта терапии преимущественно используется базальный инсулин, в том числе в комбинации с агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, или готовые смеси ин-

сулина. При этом эффективность лечения определяется не только фактом введения инсулина, но и адекватностью его дозы.

Если не удастся стабилизировать показатели гликемии, необходима оптимизация лечения, заключающаяся в титрации доз инсулина, что является вторым этапом инсулинотерапии при СД 2 типа.

Третий этап подразумевает интенсификацию инсулинотерапии. Возможно два пути интенсификации: добавление к базальному инсулину прандиального инсулина или увеличение кратности инъекций готовых смесей инсулина. Выбор схемы интенсификации зависит от уровня гликемии, приверженности пациента назначенному лечению и особенностей его образа жизни.

**– Можно ли предположить, что в ближайшем будущем исчезнет потребность в инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа?**

– Сахарный диабет 2 типа является прогрессирующим заболеванием, при котором происходит постепенное истощение функциональных возможностей  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, в связи с чем инсулинотерапия в какой-то момент становится неизбежной. Достижение целевых показателей гликемии с помощью своевременного назначения инсулина не только снижает риск развития микро- и макрососудистых осложнений, но и способствует сохранению секреторного резерва  $\beta$ -клеток поджелудочной железы за счет устранения глюкозотоксичности.

**– В современных международных рекомендациях по лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа особое место занимают аналоги базальных инсулинов. Чем это обусловлено?**

– Ведущая роль в формировании стабильного гликемического фона принадлежит именно базальному инсулину как прототипу базальной секреции инсулина. Одна-





## Актуальное интервью

ко при применении базальных инсулинов у многих пациентов с СД 2 типа по-прежнему наблюдаются гипогликемии, усиление аппетита и, как следствие, увеличение массы тела, в связи с чем следует отдавать предпочтение таким препаратам базального инсулина, которые характеризуются длительным и стабильным профилем действия, низким риском гипогликемий, возможностью быстрой и простой титрации дозы, минимальным влиянием на массу тела. Данным требованиям соответствуют аналоги человеческого инсулинов, которые по своему профилю приближены к физиологическому профилю действия эндогенного инсулина в здоровом организме.

**– Не секрет, что условия клинических исследований отличаются от условий реальной практики, поэтому их результаты не всегда можно экстраполировать на всю популяцию пациентов. Какие факторы необходимо учитывать для обеспечения эффективности терапии базальными инсулинами в клинической практике?**

– В отличие от клинических исследований в реальной клинической практике зачастую отсутствует возможность динамического мониторинга и постоянного контакта медицинских работников с пациентами, необходимого для своевременной оценки эффективности терапии и ее коррекции.

Еще раз подчеркну, что для эффективности инсулинотерапии важны адекватный подбор дозы, своевременная ее титрация, обучение пациентов правилам техники инъекций. Огромное значение также имеет приверженность пациентов лечению, соблюдение ими рекомендаций по самоконтролю и лечению. Очень важно обсудить с пациентом, что начальная доза инсулина не является неизменной и подлежит коррекции, в том числе самостоятельной, в зависимости от гликемии натощак.

**– Каков оптимальный алгоритм подбора дозы базального инсулина?**

– Согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) 2018 г., при недостижении целевого уровня HbA1c на фоне двойной/тройной сахароснижающей терапии целесообразно рассмотреть назначение инъекционных препаратов, в том числе базального инсулина. В качестве стартовой дозы базального инсулина рекомендована 10 ЕД/сут, или 0,1–0,2 ЕД/кг, с последующей титрацией.

Следует отметить, что обновленные Алгоритмы медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г. во многом соответствуют консенсусу ADA/EASD 2018 г. В качестве терапии первой линии рекомендуется базальный инсулин в фиксированной дозе с агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 или без него. В отечественных рекомендациях стартовой дозой базального инсулина также является доза 10 ЕД/сут, или 0,1–0,2 ЕД/кг. Ее титрация проводится один раз в три – семь дней. При неэффективности инъекционных препаратов первой линии следует рассмотреть возможность назначения прандиальных инсулинов. При этом целесообразно добавить одну инъекцию прандиального инсулина перед самым большим приемом пищи (из-за простоты и безопасности такого подхода). Если все же не удастся достичь снижения HbA1c до целевых значений, добавляется сначала вторая, затем третья инъекция прандиального инсулина либо осуществляется перевод на терапию смешанными инсулинами.

**– Сколько времени обычно занимает титрация дозы до достижения цели лечения в условиях реальной практики?**

– Периода госпитализации пациентов в стационар, как правило, достаточно для достижения целевых показателей гликемии на фоне титрации доз инсулинов. Другая картина складывается в амбулаторных условиях, когда основной проблемой выступает трудность частого контакта с пациентом. В такой ситуации для достижения целевой гликемии требуется больше времени.

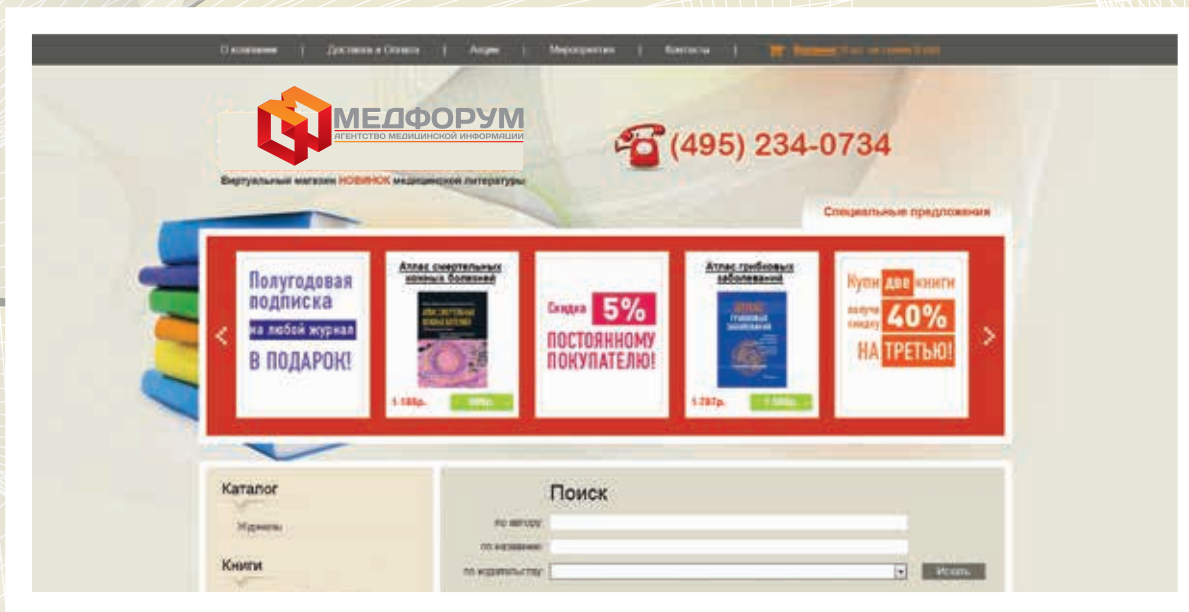
**– Насколько широко применяются продвинутое методы контроля гликемии в вашей практике и какие возможности они предоставляют?**

– Мы достаточно широко используем практически все имеющиеся на сегодняшний день возможности продвинутых методов мониторинга гликемии. Так, на базе нашего учреждения наряду с традиционным контролем гликемии с помощью глюкометра осуществляется непрерывный мониторинг глюкозы в режиме реального времени, а также флэш-мониторинг с помощью устройства FreeStyle Libre. Данные, полученные с помощью этих методов, позволяют выявить особенности гликемического профиля конкретного пациента, оценить динамику гликемической кривой, в том числе в ночное время, на фоне проводимой инсулинотерапии, частоту гипогликемий, что вносит огромный вклад в реализацию персонализированного подхода к лечению.

**– С чем, на ваш взгляд, связаны перспективы инсулинотерапии?**

– В будущем мы ожидаем внедрения в клиническую практику инсулинов с еще более ровным и стабильным профилем действия, а также с увеличенной продолжительностью действия, что позволит снизить частоту инъекций и, соответственно, позитивно отразится на комплаентности пациентов. 🌐

# Интернет-магазин медицинской книги [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.  
**Зайдите к нам!**





## Актуальные возможности современных инновационных препаратов в достижении долговременного контроля сахарного диабета 2 типа и снижении риска развития его осложнений



*Успешное лечение сахарного диабета 2 типа подразумевает не только оптимальную коррекцию углеводного обмена и длительное поддержание целевой гликемии, но и максимальную безопасность. Этого позволяет добиться патогенетическая терапия, направленная на восстановление естественных физиологических механизмов регуляции глюкозы. Об актуальных возможностях инкретинов, изменивших парадигму лечения сахарного диабета 2 типа, рассказывает заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель отдела эндокринных и метаболических заболеваний Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН.*

**?** В настоящее время арсенал средств для лечения сахарного диабета 2 типа достаточно широк. Однако разработка новых препаратов продолжается. Какие перспективы в лечении заболевания открываются с их появлением

Стремительное увеличение распространенности сахарного диабета (СД) 2 типа считается одной из глобальных проблем мирового здравоохранения. Самыми опасными последствиями заболевания признаны системные сосудистые осложнения. Их развитие приводит к преждевременной инвалидизации и смерти пациентов. Поэтому целью фармакотерапии СД 2 типа является снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений посредством достижения целевых параметров гликемии. Однако

достичь и поддерживать эффективный контроль гликемии по мере прогрессирования СД 2 типа возможно только при одновременном воздействии на несколько патогенетических механизмов заболевания. Появление новых данных о патофизиологии СД 2 типа, влиянии разных терапевтических стратегий на темпы его прогрессирования легло в основу разработки инновационных сахароснижающих препаратов, к которым преимущественно относятся агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2). Данные препараты способны управлять не только гликемией, но и другими факторами сердечно-сосудистого риска. Так, самыми распространенными факторами риска развития ма-





## Вопрос – ответ

крососудистых осложнений при СД 2 типа признаны ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия. Особое место среди инновационных сахароснижающих препаратов занимают агонисты рецепторов ГПП-1. Это обусловлено тем, что глюкагоноподобный пептид 1 сам по себе является инсулинотропным гормоном. Он синтезируется и высвобождается L-клетками, расположенными в подвздошной и толстой кишке. ГПП-1 участвует во многих важных физиологических процессах, протекающих в тканях поджелудочной железы и других тканях, где представлены инкретиновые рецепторы. Речь, в частности, идет о головном мозге, сердце, сосудах, костной ткани и др.

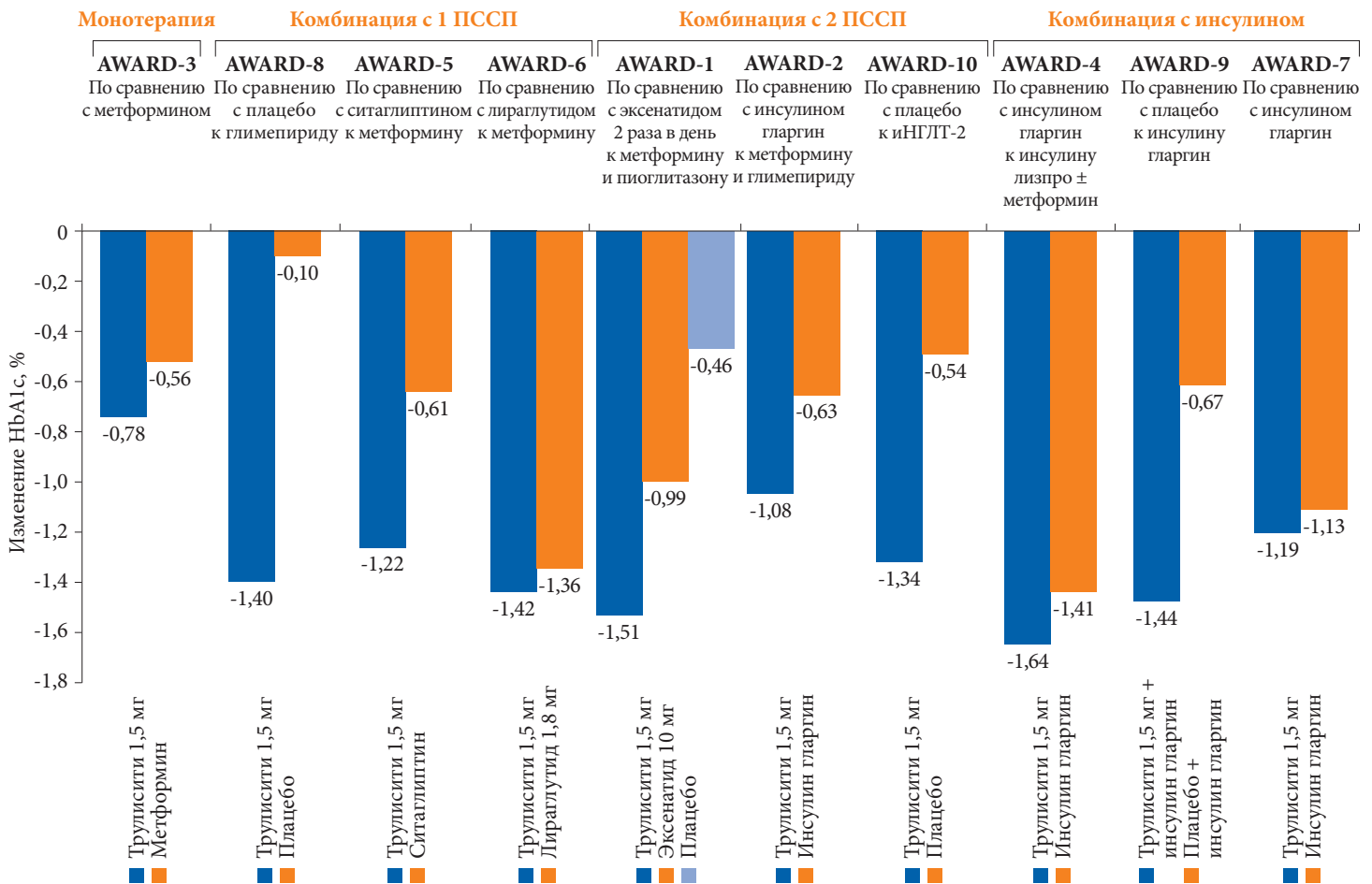
Анализ результатов многочисленных исследований показал, что уменьшение инкретинового эффекта у больных СД 2 типа связано со сниженной секрецией ГПП-1 или ответом β-клеток на ГПП-1. Заместительная терапия агонистами рецепторов ГПП-1 позволяет обеспечивать нормальный уровень ГПП-1 в течение длительного времени, осуществлять фи-

зиологическую глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина. При этом она обладает и внегликемическими эффектами – снижение массы тела, артериального давления, коррекция дислипидемии. Создание и внедрение в клиническую практику инкретин-направленной терапии стало поворотным моментом в диабетологии. Согласно российским алгоритмам оказания медицинской помощи больным СД, использование арГПП-1 допускается на всех этапах лечения как в виде моно-, так и в составе комбинированной терапии, в том числе с инсулином, в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c).

### Какъв сахароснижающий потенциал агонистов рецепторов ГПП-1 по сравнению с другими сахароснижающими препаратами

Высокая эффективность арГПП-1 на разных стадиях СД 2 типа подтверждена данными масштабных кли-

#### На старте терапии



Снижение HbA1c на фоне терапии Трулисити в серии исследований AWARD



нических исследований. Так, согласно результатам серии международных клинических исследований AWARD, дулаглутид характеризуется высоким сахароснижающим эффектом как в виде монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и инсулином (с метформином или без него).

В исследованиях длительностью от 26 до 104 недель терапия дулаглутидом (Трулисити) сравнивалась с приемом плацебо, метформина, ситаглиптина, эксенатида, лираглутида и инсулина гларгин. Во всех исследованиях дулаглутид продемонстрировал клинически значимое улучшение контроля гликемии. При этом лечение дулаглутидом было эффективным вне зависимости от схемы терапии. Согласно полученным результатам, значимо большее число пациентов, применявших дулаглутид, достигало целевого показателя HbA1c менее 7%.

Особый интерес представляют результаты исследования AWARD-7, в котором сравнивались эффективность и безопасность дулаглутид и инсулина гларгин у пациентов с СД 2 типа и хронической болезнью почек средней и тяжелой степени. Установлено, что у получавших дулаглутид (Трулисити) по сравнению с применявшими инсулин не снижалась расчетная скорость клубочковой фильтрации. Эти данные позволили сократить список противопоказаний для назначения Трулисити, обозначенных в инструкции по применению препарата. Допустимая расчетная скорость клубочковой фильтрации была снижена до 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

В целом дулаглутид продемонстрировал дозозависимую, достоверно большую эффективность, чем метформин, ситаглиптин, эксенатид, инсулин гларгин, плацебо, и сопоставимую эффективность с лираглутидом.

Полученные в ходе клинических исследований доказательства высокой эффективности агонистов рецепторов ГПП-1 позволили лидерам мирового диабетологического сообщества – Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) особо выделить их в своем консенсусе. Среди всех сахароснижающих препаратов неинсулинового ряда агонистам рецепторов ГПП-1 длительного действия была дана очень хорошая оценка. Они характеризуются как средства высокой и очень высокой эффективности.

Зарубежные и российские диабетологи рекомендуют эту группу препаратов на разных этапах терапии СД 2 типа у пациентов, нуждающихся в выраженном сахароснижающем эффекте (рисунок). В ситуациях, когда стоит вопрос об инъекционной терапии, агонисты рецепторов ГПП-1 рассматриваются в качестве более предпочтительного варианта, чем инсулин.

## ❓ Есть ли различия между агонистами рецепторов ГПП-1

Класс агонистов рецепторов ГПП-1 неоднороден. В него входят как препараты, синтезированные на основе молекулы эксенатида 4 и представляющие собой синтетическую форму гормона рептилий (эксенатид), так и препараты, созданные на основе молекулы ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид).

Дулаглутид получен в результате соединения двух молекул – аналога ГПП-1 человека и измененного Fc-фрагмента человеческого иммуноглобулина G4. Часть дулаглутид, которая является аналогом ГПП-1, приблизительно на 90% гомологична человеческому ГПП-1.

Особенность строения молекулы дулаглутид (препарат Трулисити) обуславливает длительность действия, хорошую растворимость, меньшую иммуногенность. Трулисити – это первый зарегистрированный в нашей стране препарат для лечения СД 2 типа, который вводится один раз в неделю. Режим его применения не зависит от приема пищи.

Создание пролонгированной формы арГПП-1 стало важным шагом в повышении приверженности больных СД 2 типа терапии. Доказательством тому служат данные, представленные на состоявшейся в июне этого года 80-й научной сессии ADA. Так, пациенты с СД 2 типа, получавшие дулаглутид, имели большую приверженность, дольше оставались на терапии и реже пропускали инъекции по сравнению с применявшими другие препараты арГПП-1 длительного действия.

## ❓ В настоящее время накоплена доказательная база о положительном действии ряда сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые исходы...

Многочисленные исследования последних лет показали, что существует два класса препаратов, способных снизить риск развития сердечно-сосудистых событий, – это агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2. Так, в клинических исследованиях сердечно-сосудистой безопасности арГПП-1 были получены впечатляющие результаты в отношении улучшения сердечно-сосудистого прогноза, преимущественно у пациентов с установленными атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями.

Это также нашло отражение в совместном консенсусе ADA/EASD 2018 г., согласно которому предпочтительными классами препаратов у больных СД 2 типа с состоявшимся атеросклеротическим сосудистым заболеванием или хронической болезнью почек являются арГПП-1 и иНГЛТ-2.

В обновленных алгоритмах оказания медицинской помощи больным диабетом Российского эндокринологического общества 2019 г. указано, что агонисты рецепторов ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглу-



тид) и ингибиторы НГЛТ-2 являются приоритетными при наличии сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.

Согласно последним рекомендациям, пациентам с диабетом и атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями или высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, впервые начинающим сахароснижающую терапию, предпочтительно назначать монотерапию арГПП-1 или иНГЛТ-2 с последующим добавлением метформина при недостижении целевого уровня HbA1c. Если данные пациенты уже находятся на монотерапии метформинном, следует рассмотреть возможность добавления в схему лечения агониста рецепторов ГПП-1 или ингибитора НГЛТ-2.

### ❓ Какие ключевые моменты помогут практикующему врачу сделать выбор между ингибитором НГЛТ-2 и агонистом рецепторов ГПП-1

В последних алгоритмах Российской ассоциации эндокринологов подчеркнуто, что индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения. При назначении терапии необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии или факторов риска ее развития.

Несмотря на то что и в зарубежных, и в отечественных рекомендациях по терапии СД 2 типа оба инновационных класса (и арГПП-1, и иНГЛТ-2) рассматриваются как предпочтительные в связи с доказанными положительными эффектами не только в отношении углеводного обмена, но и других диабет-модифицирующих факторов, они имеют ряд различий, которые необходимо учитывать. Прежде всего они различаются механизмом действия и исходом тера-

пии. Необходимо также отметить, что из двух групп препаратов именно агонисты рецепторов ГПП-1 воздействуют на максимальное количество звеньев патогенеза СД 2 типа. Кроме того, их можно сочетать с другими классами сахароснижающих препаратов, включая ингибиторы НГЛТ-2.

И в консенсусе ADA/EASD 2019 г., и в российских алгоритмах ингибиторы НГЛТ-2 рекомендованы как приоритетные при наличии у пациентов сердечной недостаточности, а арГПП-1 – при преобладании признаков атеросклеротического сердечно-сосудистого процесса.

Пациенты с СД нередко страдают патологией почек и мочевыводящих путей. При хронической болезни 1–36 стадий возможен выбор и арГПП-1, и иНГЛТ-2. Однако при скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ингибиторы НГЛТ-2 не показаны. В случае наличия урогенитальной инфекции нижних мочевыводящих путей (вульвовагиниты, баланиты, баланопоститы и др.) следует отдавать предпочтение арГПП-1, поскольку иНГЛТ-2 могут усложнить ее течение из-за вызываемой ими глюкозурии. Выбор в пользу агонистов рецепторов ГПП-1 обоснован у больных СД 2 типа с остеопоротическим переломом в анамнезе, так как в целом ряде исследований арГПП-1 продемонстрировали протективный эффект в отношении снижения минеральной плотности костной ткани.

Стоит также обратить внимание на возможность комбинации арГПП-1 и иНГЛТ-2. В частности, при сравнении комбинации дулаглутида в дозе 1,5 мг один раз в неделю с ингибитором НГЛТ-2 и комбинации ингибитора НГЛТ-2 с плацебо у больных СД 2 типа было отмечено преимущество первого подхода. На фоне использования комбинированной терапии дулаглутид-

#### Сравнение исходных характеристик в исследованиях сердечно-сосудистой безопасности арГПП-1

Показатель	REWIND	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	ELIXA	Harmony Outcomes
Исследуемый препарат	Дулаглутид	Лираглутид	Семаглутид	Эксенатид	Ликсисенатид	Албиглутид
Доза	1,5 мг/нед	1,8 мг/сут	0,5 или 1 мг/нед	2 мг/нед	20 мкг/сут	30 или 50 мг/нед
Количество пациентов, абс.	9901	9340	3297	14 752	6068	9463
Средний возраст, лет	66	64	65	63	60	64
Количество женщин, %	46	36	39	38	31	31
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, %	31	81	83	73	100	100
Средний индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32	33	33	32	30	32
Средний HbA1c, %	7,3	8,7	8,7	8,0	7,7	8,7
Медиана последующего наблюдения, лет	5,4	3,8	2,1	2,4	2,1	1,6





## Вопрос – ответ

дом и ингибитором НГЛТ-2 уровень HbA1c снизился на 1,34%, в то время как на фоне применения комбинации ингибитора НГЛТ-2 и плацебо – лишь на 0,54%. Целевого показателя HbA1c менее 7% в группе дулаглутида и ингибитора НГЛТ-2 достигли 71%, в группе ингибитора НГЛТ-2 и плацебо – 32%.

**?** Среди многочисленных исследований сердечно-сосудистых исходов сахароснижающей терапии важное место занимает исследование REWIND. В чем его особенность

Крупномасштабное исследование REWIND, в котором дулаглутид в дозе 1,5 мг/нед назначали в дополнение к стандартной терапии СД 2 типа (метформин, производные сульфонилмочевины, инсулин и др.), уникально прежде всего тем, что в нем было продемонстрировано улучшение прогноза в отношении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска.

REWIND – самое длительное исследование среди всех исследований агонистов рецепторов ГПП-1 (LEADER, SUSTAIN-6, ELIXA, EXCEL, Harmoni Outcomes) – медиана наблюдения составила 5,4 года (таблица).

Отличительной чертой исследования также стало участие широкой популяции пациентов. Всего в исследовании REWIND был включен 9901 пациент с СД 2 типа (46% женщины) из 371 клиники 24 стран мира. Средний возраст больных составил 66 лет. Исходный уровень HbA1c – 7,3%.

У 69% участников исследования имели место факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, у 31% – подтверждены сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом. Более чем у 30% больных выявлена альбуминурия, около 10% – макроальбуминурия.

Первичная конечная точка исследования включала нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и смерть от сердечно-сосудистых событий (3P-MACE). Получавшие дулаглутид имели лучший отдаленный прогноз по сравнению с не получавшими данный препарат. Дулаглутид в отличие от плацебо снижал частоту достижения первичной комбинированной конечной точки на 12%. При этом эффект дулаглутида в отношении профилактики сердечно-сосудистого риска отмечался после медианного периода наблюдения. Немаловажным считается и тот факт, что эффект дулаглутида был одинаковым у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями и у лиц с факторами риска их развития.

Следует отметить, что терапия дулаглутидом улучшила прогноз и в отношении микрососудистых осложнений. Согласно полученным данным, прием дулаглутида положительно влиял на функцию почек. Таким образом, в исследовании REWIND было доказано, что применение препарата Трулисити позволяет

снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа как с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с факторами риска развития таковых. Следовательно, Трулисити помогает решать задачи первичной и вторичной профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы.

**?** Как повлияли результаты исследования REWIND на подходы к терапии больных сахарным диабетом 2 типа

Результаты исследования REWIND стали основанием рекомендовать включение агонистов рецепторов ГПП-1 в состав терапии пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми факторами риска для получения дополнительных преимуществ в отношении жизненного прогноза. Это нашло отражение в консенсусе ADA/EASD 2019 г. Согласно консенсусу, больным СД 2 типа, которые не достигают целевого уровня HbA1c на фоне терапии метформином и у которых повышен риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, предпочтительно назначать аГПП-1 с доказанными преимуществами в отношении сердечно-сосудистых событий или иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами при хронической сердечной недостаточности и/или прогрессировании хронической болезни почек. Среди агонистов рецепторов ГПП-1 наиболее высоким уровнем доказательности в плане первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний обладает дулаглутид.

Как уже отмечалось, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 рекомендованы в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска и в алгоритмах Российского эндокринологического общества 2019 г.

**?** Каков портрет больного, которому предпочтительно назначать терапию дулаглутидом

С учетом большой доказательной базы дулаглутида, включая исследование REWIND, это прежде всего пациент, которому для достижения целевого значения гликемии необходим высокоэффективный сахароснижающий препарат, а также пациент с высоким сердечно-сосудистым риском. Как правило, у этого пациента помимо основной цели лечения (улучшение гликемического контроля) стоят еще несколько целей: снижение массы тела, нормализация артериального давления, липидного спектра крови. Как правило, это пациент с повышенным аппетитом и частыми гипогликемиями, а также низкой комплаентностью терапии. Назначение такому больному препарата Трулисити позволит успешно управлять заболеванием, а также обеспечит первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистой патологии.

# Время двигаться дальше!

Трулисити® – первый и единственный сахароснижающий препарат, продемонстрировавший первичную и вторичную профилактику больших сердечных-сосудистых событий (3P-MACE\*) у пациентов с СД 2 типа<sup>1</sup>.



## Эффективность<sup>2-8</sup>

- Снижение HbA1c > 1%
- Устойчивый эффект в течение длительного времени<sup>1</sup>



## Снижение риска развития СС осложнений<sup>1</sup>

- У пациентов с диагнозом ССЗ\*\*
- У пациентов без диагноза ССЗ



## Снижение массы тела по результатам исследований\*\*\* 2-8



## Безопасность<sup>2-8</sup>

- Низкий риск гипогликемий



## Уникальная шприц-ручка<sup>9</sup>

- 1 раз в неделю
- Нет необходимости титрации
- Скрытая игла



PP-DG RU 0453 03.03.2020

На правах рекламы

**REWIND®**  
Исследование СС исходов

**трулисити®**  
дулаглутид инъекция 1 раз в неделю

Регистрационный номер: ЛП-003682 от 07.02.2020

**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 I и II 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. У пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. При добавлении дулаглутида к текущей терапии метформин и/или пиоглитазон прием метформина и/или пиоглитазона 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 может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина для уменьшения риска развития гипогликемии. Дополнительно самоконтроля гликемии для коррекции дозы дулаглутида не требуется. Дополнительные исследования были реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. В целом, данные реакции были легкими или умеренными и временными по характеру. Приведенные ниже нежелательные реакции были выявлены в ходе оценки результатов клинических исследований II и III фазы; (очень часто:  $\geq 1/100$ ; часто:  $\geq 1/100 - < 1/10$ ; нечасто:  $\geq 1/1000 - < 1/100$ ; редко:  $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ; очень редко:  $< 1/10000$ ). Очень часто: гипогликемия\* (при применении в сочетании с инсулином, метформин, глимепиридом или метформин и глимепиридом), тошнота, диарея, рвота, боль в животе. Часто: гипогликемия\* (при применении в качестве монотерапии или в сочетании с метформин плюс пиоглитазон), снижение аппетита, диспепсия, запор, метеоризм, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, отрыжка, слабость, синусовая тахикардия, атриовентрикулярная блокада (AVB) первой степени. Нечасто: гиперчувствительность, реакции в месте введения. Редко: острый панкреатит, анафилактическая реакция, ангионевротический отек. (Пострегистрационный опыт применения; Документированная симптоматическая гипогликемия с концентрацией глюкозы крови  $\leq 3,9$  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. Шприц встраивают в шприц-ручку. По 4 шприц-ручки в пачке картонной. **Условия хранения:** В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Не применять препарат, если он был заморожен. Приобретенный в аптеке препарат допускается хранить при температуре не выше 30 °С в течение 14 дней. Хранить в местах, недоступных для детей. **Срок годности** 2 года. **Наименования и адреса производственных площадок:** Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка: «Эли Лилли энд Компани», США, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США. Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества: «Эли Лилли энд Компани», США, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США или «Эли Лилли Италия С.П.А.», Италия Виа Грамси, 731-733, 50019 – Сесто-Фьорентино (Флоренция), Италия **Представительство в России:** Московское Представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10 тел. +7 (495) 258-50-01 факс +7(495) 258-50-05

За полной информацией обращайтесь к инструкции препарата Трулисити®. Информация предназначена для медицинских специалистов.

<sup>1</sup> Gerstein H, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The LANCET, 2019, VOLUME 394, ISSUE 10193, P121-130. <sup>2</sup> Umpeier G, et al. Diabetes Care, 2014;37(8):2168-2176. <sup>3</sup> Nauck M, et al. Diabetes Care, 2014;37(8):2149-2158. <sup>4</sup> Dungan KM, et al. Lancet.2014;384(9951):1349-13574. <sup>5</sup> Wysham C, et al. Diabetes Care, 2014;37(8):2159-2167. <sup>6</sup> Giorgino F et al. Diabetes Care, 2015;38(12):2241-9. <sup>7</sup> Jendle J, et al. Diabetes Care, 2014(Suppl 1):A246. <sup>8</sup> Ludvik B, et al. Diabetes Endocrinol.2016;6:370-81. <sup>9</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Трулисити ЛП-003682 от 07.02.2020

\* 3P-MACE - 3 point major adverse cardiovascular events, комбинированная конечная точка, включающая нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и смерть вследствие СС причин; \*\* ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания; \*\*\* Трулисити не показан для лечения ожирения и снижения массы тела. Измерение массы тела было вторичной конечной точкой в клинических исследованиях. При применении дулаглутида в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю отмечалось устойчивое снижение массы тела на протяжении исследований (изменение от исходного значения составляло от -0,35 кг до -2,90 кг).

**Lilly**



<sup>1</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Институт  
молекулярной  
и клеточной  
биологии  
СО РАН

<sup>3</sup> АО «Вектор-Бест»

<sup>4</sup> Новосибирский  
государственный  
университет

<sup>5</sup> Институт  
цитологии  
и генетики  
СО РАН

# Молекулярно-генетический анализ в стратификации риска рака щитовидной железы

М.О. Рогова<sup>1</sup>, Н.С. Мартиросян, к.м.н.<sup>1</sup>, Л.В. Трухина, к.м.н.<sup>1</sup>,  
Н.Б. Парамонова, к.м.н.<sup>1</sup>, Л.И. Ипполитов, к.м.н.<sup>1</sup>, М.Э. Тельнова, к.м.н.<sup>1</sup>,  
Н.А. Петунина, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, С.Е. Титов, к.б.н.<sup>2-4</sup>, Ю.А. Веряскина, к.б.н.<sup>2, 5</sup>

Адрес для переписки: Марина Олеговна Рогова, aniram12med@yandex.ru

Для цитирования: Рогова М.О., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В. и др. Молекулярно-генетический анализ в стратификации риска рака щитовидной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 26. С. 32–36.  
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-26-32-36

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ гистологических образцов в группе доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы путем проведения молекулярно-генетического тестирования: определение мутации BRAFV600E, экспрессии гена HMGA2, микроРНК (miR, miRNA). Выявить возможную корреляцию данных маркеров с неблагоприятным онкологическим прогнозом.

**Материал и методы.** В исследование включено 112 пациентов, прооперированных по поводу узловой патологии щитовидной железы. У всех больных определяли уровень экспрессии 12 miRNA методом реакции обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени, а также мутацию BRAFV600E и экспрессию гена HMGA2.

**Результаты.** Точечная мутация BRAFV600E обнаружена в 68% случаев папиллярного рака и не встречалась при фолликулярном и медулярном раке щитовидной железы, а также при доброкачественных образованиях, таким образом, ее можно считать специфическим диагностическим маркером папиллярного рака щитовидной железы. Мутацию V600E в гене нельзя признать надежным прогностическим маркером, так как не установлена зависимость с агрессивными характеристиками опухоли.

По результатам нашего исследования, рак щитовидной железы ассоциировался с повышением уровня экспрессии онкогенных miR146, miR221, miR155, miR375, miR31, miR551 и снижением экспрессии онкосупрессорных miR7 и miR145. Были определены онкогенные и онкосупрессорные miRNA для разных гистологических вариантов рака щитовидной железы. При папиллярном раке выявлено повышение экспрессии онкогенов miR31, miR155, miR551 и miR146, фолликулярном – miR183, медулярном – miR7 и miR375.

**Вывод.** В клинической практике возможно применение профилей экспрессии miRNA для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, молекулярно-генетическое тестирование, miRNA, HMGA2, BRAFV600E.

В последние годы одной из актуальных диагностических проблем в области эндокринологии является определение характера узлов щитовидной железы (ЩЖ) на дооперационном этапе. Согласно данным, при пальпации узловые образования в ЩЖ выявляются лишь у 5–7% взрослого населения [1]. Золотым стандартом предоперационной диагностики узловых образований ЩЖ на сегодняшний день остается тонкоигольная аспирационная биопсия, однако в 20% случаев она не позволяет получить точный цитологический диагноз. Большинство таких пациентов подвергаются хирургическому вмешательству, при этом менее 20% узлов оказываются злокачественными [2]. Именно поэтому продолжается поиск новых дополнительных диагностических маркеров, а также маркеров агрессивности течения рака щитовидной железы (РЩЖ). Одним из перспективных направлений считается исследование уровня экспрессии miRNA. Однако следует отметить, что вопрос о возможности определения профилей экспрессии miRNA для повышения точности диагностики РЩЖ все еще остается открытым. В последние годы опубликованы как положительные [3–6], так и негативные результаты [5] исследований в отношении этой проблемы. МикроРНК представляют собой малые (19–25 нуклеотидов), неко-





дирующие молекулы РНК, которые обычно функционируют как отрицательные регуляторы экспрессии генов, кодирующих белок [7]. Установлено, что miRNA участвует в развитии нескольких типов опухолей в основном за счет аномальных уровней экспрессии зрелых транскриптов miRNA по сравнению с соответствующими незатронутыми тканями [8]. Показано, что как стимуляция онкогенных miRNA (например, miR155, miR21), так и подавление функционирующих как супрессоры опухолевого роста miRNA (например, miR15a, miR16) способствуют развитию опухолевого процесса [9–12]. Н. Не и соавт. в 2005 г. получили предварительные доказательства потенциальной роли miRNA при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) [13]. Исследователи отметили сверхэкспрессию нескольких miRNA в опухолевой ткани по сравнению со здоровой тканью ЩЖ. В список активирующих (до 19,3 раза) miRNA вошли miR146, miR221/222, miR155, miR34 и miR181. Вскоре эти данные были подтверждены в других работах [14]. Исследователи пришли к выводу, что в патогенезе ПРЩЖ участвуют повышенная регуляция нескольких miRNA, измененное ингибирование их мишеней, а также изменение последовательности генов, направленных на miRNA, могут способствовать их регуляции [13, 14]. Различные miRNA дерегулируются при фолликулярном раке ЩЖ (ФРЩЖ) и анапластической карциноме [15, 16]. Это доказывает, что каждый тип РЩЖ имеет специфические признаки экспрессии определенных miRNA.

В ретроспективном исследовании С.К. Chou и соавт. в 2010 г. было показано, что некоторые miRNA (miR-221/222 и miR-146b) связаны с клинически агрессивными видами ПРЩЖ [17]. Однако остается актуальным проведение более крупного проспективного клинического исследования.

*Целью* нашего исследования стал сравнительный анализ гистологических образцов в группе доброкачественных и злокачественных

образований щитовидной железы с помощью молекулярно-генетического тестирования (определение мутации BRAFV600E, экспрессии гена HMGA2, микроРНК (miR, miRNA)) для выявления возможной корреляции данных маркеров с неблагоприятным онкологическим прогнозом.

### Материал и методы

В ретроспективное исследование типа «случай – контроль» включены 112 пациентов, прооперированных с подозрением на РЩЖ (цитологическое заключение Bethesda III–VI) в 2018 г. на базе отделения онкологической хирургии № 1 Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского Университета.

Всем пациентам проводилось дооперационное цитологическое исследование с интерпретацией результатов по системе Bethesda (2009 г.), ультразвуковое исследование ЩЖ, устанавливался тиреоидный статус. Результаты цитологического исследования, а также клиничко-лабораторные данные были сопоставлены с данными гистологического исследования. В качестве прогностических ультразвуковых признаков оценены наличие/отсутствие кальцинатов, неровность/нечеткость контура, гипозохогенность узлового образования. Окончательный диагноз установлен на основании гистологического заключения. Все образцы цитологического и гистологического исследования верифицированы одним специалистом. РЩЖ классифицирован клинически по системе TNM (Американский объединенный комитет по раку (AJCC), 8-е изд., 2017 г.). По результатам послеоперационного гистологического исследования пациентов разделили на две группы. В первую группу вошли лица со злокачественными образованиями ЩЖ (n = 54), во вторую – с доброкачественными образованиями ЩЖ (n = 58). Из 58 больных у 30 диагностирована фолликулярная аденома, у 28 – коллоидный зоб.

В рамках нашего исследования к признакам агрессивного течения

опухоли относили мультицентричность, инвазию в капсулу узла и капсулу щитовидной железы, инвазию в лимфатические сосуды, наличие регионарных или отдаленных метастазов. Отдельно оценивали все известные случаи рецидива – 13% (n = 7).

В ходе дальнейшего исследования на базе Института молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук для всех типов опухолей и образований проведено молекулярно-генетическое тестирование. Из материала гистологических препаратов выделены образцы ДНК и РНК и проанализированы уровни экспрессии гена HMGA2, 12 miRNA (miR144, miR145, miR146, miR155, miR183, miR199, miR221, miR31, miR551, miR375, miR451, miR7) методом реакции обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). Мутация BRAFV600E с помощью аллель-специфичной ПЦР с гидролизующим зондом [18].

Уровень относительной экспрессии miRNA рассчитывали с помощью метода 2-ΔCq. Повышенным или пониженным уровнем miRNA в исследуемом образце считали изменение уровня в пять раз или более относительно нормального (контрольного образца) в большую или меньшую сторону.

Исследование проводилось с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан (указ Президента РФ от 24.12.1993 № 2288). Проведение исследования было одобрено локальным комитетом по этике Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (регистрационный номер 02-17).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Исследованные количественные показатели представляли в виде медианы (Me). Для сопоставле-



**Таблица 1. Определение мутации BRAFV600E в гистологических образцах**

Гистологический диагноз	Количество случаев, абс.	Количество от общей выборки, %	Наличие мутации, абс. (%)
Фолликулярная аденома	30	26,7	abs
Коллоидный зоб	28	25,15	abs
Фолликулярный рак	3	2,67	abs
Папиллярный рак	47	41,9	32 (68)
Медуллярный рак	2	1,78	abs
Анапластический рак	1	0,9	abs
Низкодифференцированный рак	1	0,9	abs

Примечание. abs – отсутствие мутации.

ния групп по количественным признакам применяли непараметрические методы: U-критерий Манна – Уитни, критерий Краскала – Уоллиса. Для сравнения частот использовали  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Оптимальные уровни показателей чувствительности и специфичности определяли методом наибольшей суммы. Различие между группами считали статистически достоверным при  $p < 0,05$ .

**Таблица 2. Сравнительный анализ экспрессии miRNA в различных гистологических вариантах узловых образований ЩЖ**

miRNA	УКЗ	ФА	ПРЩЖ	ФРЩЖ	МРЩЖ	p
145	+	+	-	-	-	0,0001
31	-	-	+	-	-	0,0001
155	-	-	+	-	-	0,0001
183	-	-	-	+	-	0,002
551	-	-	+	-	-	0,0001
146	-	-	+	-	-	0,0001
7	+	+	-	-	+	0,0001
199	+	-	-	-	-	0,008
375	-	-	-	-	+	0,0001

Примечание. (+) – повышение экспрессии, (-) – снижение экспрессии.

**Таблица 3. Сравнение экспрессии miRNA в группах доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ**

miRNA	Доброкачественные образования	Злокачественные образования	p
551	-	+	0,0001
375	-	+	0,0001
155	-	+	0,0001
146	-	+	0,0001
221	-	+	0,03
31	-	+	0,0001
145	+	-	0,0001
7	+	-	0,0001

Примечание. (+) – повышение экспрессии, (-) – снижение экспрессии.

## Результаты исследования и их обсуждение

На дооперационном этапе неопределенный цитологический диагноз (Bethesda III и IV) имели 40,7% пациентов, Bethesda V – 25,9%. По результатам гистологического исследования в первой группе выявлено 47 случаев ПРЩЖ, три случая ФРЩЖ, два – медуллярного РЩЖ (МРЩЖ) и два случая анапластического РЩЖ (АРЩЖ). Средний возраст пациентов составил 51,3 [19–79] года. В данной группе статистически значимо преобладали женщины – 85,15%. Средний объем ЩЖ составил 33,0 [6,1–156,0] мл. Большинство (68,5%) пациентов имели узлы более 1 см. В трети случаев это были микрокарциномы. Выбор объема операции был обусловлен результатами цитологического исследования, наличием или отсутствием признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов, а также размерами и количеством узлов. В 70,3% случаев оперативное лечение выполнено в объеме тиреоидэктомии, в том числе в 42,6% с лимфодиссекцией, в 29,6% случаев – гемитиреоидэктомии. В первой группе с помощью TNM установлено, что большинство пациентов имели РЩЖ на стадии T1 (n = 28) или T2 (n = 4). У оставшихся пациентов (n = 22) диагностированы стадии T3 и T4. Гистологически агрессивные характеристики имели 50,7% опухолей. У семи (13,7%) пациентов обнаружена инвазия в капсулу узла, у троих (5,8%) – инвазия в лимфатические сосуды, у восьми (15,6%) отмечалась мультицентричность. Еще у восьми (15,6%)

опухоль прорастала в капсулу ЩЖ. Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов отмечалось у 20 (38,9%) пациентов. У 34 (61,1%) больных не было выявлено данных о метастатическом процессе. Отдаленные метастазы обнаружены у пациента с АРЩЖ. Нами проведен молекулярно-генетический анализ 112 образцов послеоперационного гистологического исследования на наличие мутации BRAFV600E, а также корреляционный анализ BRAFV600E с морфологическими характеристиками опухоли и клинико-anamнестическими данными пациентов (табл. 1).

Мутация BRAFV600E в 68% случаев определялась лишь в группе с гистологическим диагнозом «папиллярная карцинома». При других гистологических вариантах РЩЖ такая не выявлена.

Достоверной связи между метастатическим поражением лимфоузлов, а также гистологическими агрессивными характеристиками опухоли и статусом BRAFV600E в нашем исследовании не установлено.

Анализ зависимости BRAF-положительного статуса от пола пациентов показал, что таковая присутствовала у семи (87,5%) из восьми мужчин, у 25 (78,1%) из 32 женщин ( $p < 0,05$ ). Данные о связи BRAF-положительных опухолей с возрастом пациентов в ходе исследования не получено.

BRAF-положительный статус определялся в 80% случаев при микрокарциномах и в 52,6% – при опухолях более 1 см. У шести (50%) из 12 пациентов с микрокарциномами имела место инвазия в капсулу узла ЩЖ, у пяти (41,6%) опухоль не выходила за пределы капсулы, у трех (25%) – мультицентричное распространение опухоли, инвазия в капсулу ЩЖ – у двух (16,6%) пациентов, у одного (8,3%) зафиксированы метастазы в регионарные лимфоузлы и лишь у одного (8,3%) больного – инвазия в лимфатические сосуды.

Таким образом, полученные данные еще раз подтверждают, что размер узлового образования не всегда коррелирует со степенью агрессивности РЩЖ и только



по размеру узлового образования невозможно принимать решение об объеме оперативного вмешательства.

Результаты по частоте выявления BRAFV660E-мутации при ПРЩЖ соответствуют данным других исследователей. Так, в исследовании М.А. Быкова, проведенном в 2015 г., частота определения BRAF600E-мутации при ПРЩЖ составила 59,4% [19]. Автором также была показана достоверная связь данной мутации с агрессивными характеристиками опухоли. Однако это не соответствует нашим результатам. В других исследованиях также получены противоречивые данные о корреляции BRAF-мутации с агрессивными характеристиками опухоли [20, 21].

В исследуемых образцах первой группы проведен сравнительный анализ экспрессии 12 микроРНК, а также ультразвуковых и клинических характеристик узловых образований. При опухолях с таким ультразвуковым признаком, как нечеткость/неровность контуров, с достоверно большей частотой определялась экспрессия гена HMGA2 ( $p = 0,01$ ) и повышенная экспрессия miR31 ( $p = 0,02$ ). Гипоэхогенная структура была связана с пониженной экспрессией miR144 ( $p = 0,01$ ) и miR155 ( $p = 0,006$ ). В случае метастатического поражения регионарных лимфатических узлов с высокой достоверностью отмечалась пониженная экспрессия

miR7 ( $p = 0,0001$ ) по сравнению с опухолями без экстрапиреоидного распространения. В случае рецидивирующего течения также определяли пониженную экспрессию miR7 ( $p = 0,003$ ).

HMGA2 выявляли достоверно с более высокой частотой у мужчин ( $p = 0,008$ ), экспрессия трех miRNA, miR146, miR221 и miR551 у них также была выше ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,03$ ,  $p = 0,02$ ). Корреляция с возрастом прослеживалась в отношении экспрессии miR221 и miR451. У пациентов 45 лет и старше отмечалась повышенная экспрессия miR221 ( $p = 0,035$ ) и достоверно сниженная – miR451 ( $p = 0,017$ ).

При распределении образцов по гистологическим вариантам в нашем исследовании были определены онкогенные и онкосупрессорные miRNA для каждого из гистологических диагнозов. Нами установлены онкогены ПРЩЖ – miR31, miR155, miR551, miR146, ФРЩЖ – miR183, МРЩЖ – miR7 и miR375. В случае узлового коллоидного зоба (УКЗ) с высокой достоверностью отмечалась повышенная экспрессия онкосупрессорных miR199, miR145 и miR7, фолликулярной аденомы (ФА) – повышенный уровень экспрессии miR145 и miR7 (табл. 2). Расчет осуществляли с использованием теста Манна – Уитни. Уровень статистической значимости различий между группами составил менее 0,05.

По результатам сравнительного анализа в группе злокачественных образований выявлены ста-

статически значимые различия по уровню экспрессии онкогенных miR146, miR221, miR155, miR375, miR31, miR551 и онкосупрессорных miR7 и miR145 ( $p = 0,0001$ ) по сравнению с группой доброкачественных образований ЩЖ (табл. 3). При расчете использовали тест Манна – Уитни. Уровень статистической значимости различий между группами составил менее 0,05.

### Вывод

Проведенное нами исследование позволило оценить возможность использования молекулярно-генетических маркеров в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ. Исследованные нами маркеры применимы также для цитологического материала, полученного методом тонкоигльной аспирационной биопсии, и могут применяться в клинической практике. Совершенствование методов дооперационной диагностики РЩЖ должно способствовать выбору оптимального объема оперативного лечения, уменьшению количества диагностических и повторных операций. ⚙

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки в отношении данной публикации.

## Литература

1. *Фадеев В.В.* Узловой зоб: дискуссионные проблемы и негативные тенденции клинической практики // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2007. Т. 3. № 2. С. 5–14.
2. *Miki H., Oshimo K., Inoue H. et al.* Diagnosis and surgical treatment of small papillary carcinomas of the thyroid gland // J. Surg. Oncol. 1993. Vol. 54. № 2. P. 78–80.
3. *Mazeh H., Mizrahi I., Halle D. et al.* Development of a microRNA-based molecular assay for the detection of papillary thyroid carcinoma in aspiration biopsy samples // Thyroid. 2011. Vol. 21. № 2. P. 111–118.
4. *Chen Y.T., Kitabayashi N., Zhou X.K. et al.* MicroRNA analysis as a potential diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma // Mod. Pathol. 2008. Vol. 21. № 9. P. 1139–1146.
5. *Nikiforova M.N., Tseng G.C., Steward D. et al.* MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. № 5. P. 1600–1608.
6. *Sheu S.Y., Grabellus F., Schwertheim S. et al.* Differential miRNA expression profiles in variants of papillary thyroid carcinoma and encapsulated follicular thyroid tumours // Br. J. Cancer. 2010. Vol. 102. № 2. P. 376–382.
7. *Adeniran A.J., Zhu Z., Gandhi M. et al.* Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas // Am. J. Surg. Pathol. 2006. Vol. 30. № 2. P. 216–222.





8. *Barbarotto E., Schmittgen T.D., Calin G.A.* MicroRNAs and cancer: profile, profile, profile // *Int. J. Cancer.* 2008. Vol. 122. № 5. P. 969–977.
9. *Bartel D.P.* MicroRNAs: target recognition and regulatory functions // *Cell.* 2009. Vol. 136. № 2. P. 215–233.
10. *Nikiforova M.N., Lynch R.A., Biddinger P.W. et al.* RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 5. P. 2318–2326.
11. *Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M. et al.* Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. № 24. P. 15524–15529.
12. *Eis P.S., Tam W., Sun L. et al.* Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. № 10. P. 3627–3632.
13. *He H., Jazdzewski K., Li W. et al.* The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. № 52. P. 19075–19080.
14. *Pallante P., Visone R., Ferracin M. et al.* MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas // *Endocr. Relat. Cancer.* 2006. Vol. 13. № 2. P. 497–508.
15. *Visone R., Pallante P., Vecchione A. et al.* Specific microRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas // *Oncogene.* 2007. Vol. 26. № 54. P. 7590–7595.
16. *Weber F., Teresi R.E., Broelsch C.E. et al.* A limited set of human MicroRNA is deregulated in follicular thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 9. P. 3584–3591.
17. *Chou C.K., Chen R.F., Chou F.F. et al.* miR-146b is highly expressed in adult papillary thyroid carcinomas with high risk features including extrathyroidal invasion and the BRAF(V600E) mutation // *Thyroid.* 2010. Vol. 20. № 5. P. 489–494.
18. *Titov S.E., Ivanov M.K., Demenkov P.S. et al.* Combined quantitation of HMGA2 mRNA, microRNAs, and mitochondrial-DNA content enables the identification and typing of thyroid tumors in fine-needle aspiration smears // *BMC Cancer.* 2019. Vol. 19. № 1. P. 1010.
19. *Быков М.А.* Мутация гена BRAFV600E: возможности использования в лечении папиллярного рака щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2015.
20. *Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Тутов С.Е. и др.* Стратификация риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы на основании результатов молекулярно-генетических исследований // *Опухоли головы и шеи.* 2020. Т. 10. № 1. С. 93–100.
21. *Howell G.M., Nikiforova M.N., Carty S.E. et al.* BRAF V600E mutation independently predicts central compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. № 1. P. 47–52.

## Molecular Genetic Analysis in Thyroid Cancer Risk Stratification

M.O. Rogova<sup>1</sup>, N.S. Martirosian, PhD<sup>1</sup>, L.V. Trukhina, PhD<sup>1</sup>, N.B. Paramonova, PhD<sup>1</sup>, L.I. Ippolitov, PhD<sup>1</sup>, M.E. Telnova, PhD<sup>1</sup>, N.A. Petunina, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, S.Ye. Titov, PhD<sup>2-4</sup>, Yu.A. Veryaskina, PhD<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> Institute of Molecular and Cell Biology of RAS Siberian Branch

<sup>3</sup> Vector-Best, JSC

<sup>4</sup> Novosibirsk State University

<sup>5</sup> Institute of Cytology and Genetics of RAS Siberian Branch

Contact person: Marina O. Rogova, aniram12med@yandex.ru

**Summary:** to conduct a comparative analysis of histological samples in the group of benign and malignant thyroid formations using molecular genetic testing: determination of the BRAFV600E mutation, expression of the HMGA2 gene, microRNA (miR, miRNA). To identify possible correlation of these markers with an unfavorable cancer prognosis.

**Material and methods.** The study included 112 patients who underwent surgery for nodular pathology of the thyroid gland. In all patients, the level of 12 miRNA expression was determined by reverse transcription reaction followed by real-time polymerase chain reaction, as well as the presence of BRAFV600E mutation and HMGA2 gene expression.

**Results.** The BRAFV600E mutation can be considered a specific diagnostic marker for papillary thyroid cancer. According to the results of our study, the BRAFV600E mutation was not found in patients with follicular and medullary thyroid cancer, as well as in individuals with benign thyroid formations. The BRAF mutation is not a reliable prognostic marker, since the relationship with aggressive tumor characteristics has not been proved. The model obtained in our study based on the determination of miR7m2 and 451am2 expression levels showed moderate prognostic value. The diagnostic value of our model based on determining the expression level of miR146bm3, 221m2, 375m4, 7m2 was high. Therefore, determining the level of expression of oncogenic miR31, -146b, -155, -357, -551b can be recommended as a differential diagnosis of benign and malignant thyroid formations.

**Conclusion.** In clinical practice, miRNA expression profiles can be used for differential diagnosis of benign and malignant thyroid formations.

**Key word:** thyroid cancer, molecular genetic testing, miRNA, HMGA2, BRAFV600E



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



Реклама

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

## Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
**UMEDP.RU**

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



<sup>1</sup> Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>2</sup> Городская больница г. Московский Департамента здравоохранения г. Москвы

## Возможности комбинированной инъекционной терапии на старте инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

М.Б. Анциферов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, О.М. Котешкова, к.м.н.<sup>1</sup>,  
О.В. Духарева, к.м.н.<sup>1</sup>, Н.А. Демидов, к.м.н.<sup>2</sup>, Е.А. Ермакова, к.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ольга Михайловна Котешкова, koala58@mail.ru

Для цитирования: Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Духарева О.В. и др. Возможности комбинированной инъекционной терапии на старте инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 26. С. 38–42.  
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-26-38-42

*Традиционным вариантом старта инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа является назначение базального инсулина. Однако, как показывает практика, это не всегда приводит к достижению целей гликемического контроля. Только 30% пациентов достигают их через шесть месяцев после инициации такого лечения.*

*Соблюдение общепринятых рекомендаций по титрации дозы базального инсулина дает возможность добиться целевого уровня гликемии натощак, но не всегда позволяет достичь целевых значений постпрандиальной гликемии и целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Для получения лучших показателей представляется перспективным использование фиксированных комбинаций базального инсулина и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Так, в клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность данной комбинации, через 30 недель после инициации терапии уровня HbA1c менее 7% удалось достичь 74% больных СД 2 типа.*

*В статье представлены результаты исследований эффективности и безопасности фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида. Кроме того, приводится пример успешного использования фиксированной комбинации на старте инсулинотерапии у пациента с СД 2 типа.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, фиксированные комбинации базального инсулина и агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, гликемия

### Введение

В настоящее время в мире продолжается неинфекционная эпидемия сахарного диабета (СД). Так, согласно данным экспертов Международной федерации диабета, в 2019 г. число пациентов достигло 463 млн, преимущественно за счет лиц с СД 2 типа [1].

В России в 2019 г. на учете по поводу СД состояло 4,58 млн, или 3,1% населения [2]. С 2000 г. данная по-

пуляция увеличилась на 2,5 млн [2]. Последний анализ мониторинга качества контроля углеводного обмена у пациентов с СД на основании результатов комплексного обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуле) свидетельствует, что, несмотря на положительную динамику параметров по сравнению с 2005–2010 гг., показатели гликированного гемоглобина (HbA1c), соответствующие декомпенсации СД

2 типа, имеют место у 30–40% пациентов, соответствующие целевым – у 24,7% [3].

Недостаточный контроль заболевания у трети пациентов и, следовательно, его осложнений обуславливает актуальность поиска новых подходов к терапии, в том числе использования инновационных препаратов, позволяющих в отличие от применения традиционных средств достичь целевых значений гликемии у большей доли больных.

### Стратегия лечения сахарного диабета 2 типа

В настоящее время выработана общая стратегия лечения СД 2 типа. Она представлена в совместном консенсусе Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета 2019 г. [4]. Аналогичный документ разработан и в России.

Согласно национальным алгоритмам, стратификация лечебной тактики осуществляется в зависимости от уровня HbA1c, то есть в зависимости от того, насколько он превышает целевой уровень. Эффективность терапии оценивается по соответствию достигнутого уровня целевому. При необходимости проводится интенсификация терапии.

В рутинной клинической практике препаратом первой линии считается метформин [5].

Интенсификация терапии или же ее инициация при высоких показателях гликемии чаще всего осуществляется за счет добавления других





пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) и инсулина.

### Инсулинотерапия: инициация и оптимизация

Инсулин является самым мощным сахароснижающим препаратом. Общие рекомендации по инициации и оптимизации инсулинотерапии при СД представлены на рис. 1. Выбор режима инсулинотерапии зависит от особенностей течения СД 2 типа и образа жизни больного (таблица).

### Фиксированные комбинации инсулина и агонистов рецепторов ГПП-1

Идеальными для комбинирования с базальным инсулином являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). Длительно действующие арГПП-1 (дулаглутид, лираглутид, семаглутид, эксенатид пролонгированного действия) в основном влияют на показатели гликемии натощак, короткодействующие (ликсисенатид, эксенатид) – на постпрандиальную гликемию.

К преимуществам фиксированных комбинаций базального инсулина и арГПП-1 следует отнести простой режим титрации дозы (такой же, как у базальных инсулинов), более высокую эффективность в снижении гликемии по сравнению с базальным инсулином. При этом сахароснижающая эффективность не сопровождается увеличением риска развития гипогликемии и набора массы тела в отличие от старта терапии базальным инсулином.

В настоящее время в арсенале врачей есть две фиксированные комбинации инсулина и арГПП-1: «инсулин деглудек + лираглутид», «инсулин гларгин + ликсисенатид». Режим введения обеих комбинаций – один раз в день.

Указанные выше комбинации можно использовать у пациентов, не достигших целей терапии СД при монотерапии метформином, или комбинированной терапии метформином с другим ПССП, или комбинации арГПП-1 с ПССП, или монотерапии базальным инсулином у взрослых пациентов с СД 2 типа.

### Фиксированная комбинация инсулина гларгин с ликсисенатидом

Фиксированная комбинация инсулина гларгин и ликсисенатида выпускается в предварительно заправленных шприц-ручках двух видов:

- ✓ шприц-ручка 10-40 желтого цвета содержит 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 50 мкг/мл ликсисенатида и позволяет вводить от 10 до 40 ЕД препарата;
- ✓ шприц-ручка 30-60 оливкового цвета содержит 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 33 мкг/мл ликсисенатида и позволяет вводить от 30 до 60 ЕД препарата.

Фиксированная комбинация инсулина гларгин и ликсисенатида изучена в трех крупных клинических исследованиях. Параметры эффективности и безопасности препарата оценивались у пациентов, не достигших целей терапии на ПССП [6], на комбинации базального инсулина и ПССП [7], комбинации арГПП-1 и ПССП [8].

Так, в рандомизированном открытом 30-недельном исследовании с активным контролем LixiLan-O, проведенном у пациентов с СД 2 типа,



\* Любой режим инсулинотерапии может сочетаться с приемом других сахароснижающих препаратов, кроме нерациональных комбинаций.

Рис. 1. Общая схема инициации, оптимизации и интенсификации инсулинотерапии при СД



## Общие рекомендации по выбору режима инсулинотерапии при СД 2 типа

Особенности течения заболевания	Особенности пациента	Режим инсулинотерапии
Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций Уровень HbA1c выше целевого менее чем на 1,5% Гипергликемия натощак	Образ жизни не имеет определяющего значения	Аналог инсулина длительного действия один-два раза в день или сверхдлительного действия один раз в день + ПССП/арГПП-1 Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) один-два раза в день + ПССП/арГПП-1 Фиксированная комбинация аналога инсулина длительного или сверхдлительного действия и арГПП-1 один раз в день ± ПССП*
Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций Уровень HbA1c выше целевого более чем на 1,5% Гипергликемия натощак и после еды	Неохотно обсуждает необходимость начала инсулинотерапии или проявляет готовность использовать наиболее простой режим Не может справиться с интенсивным режимом инсулинотерапии Размеренный образ жизни Низкая физическая активность Проживает один Способен справиться с требованиями к режиму интенсифицированной инсулинотерапии Мотивация к самоконтролю Активный образ жизни Физические нагрузки, занятия спортом	Готовая смесь аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия один-два раза в день ± ПССП* Готовая смесь инсулина короткого действия и средней продолжительности действия (НПХ) один-два раза в день ± ПССП* Готовая комбинация аналога инсулина сверхдлительного действия и аналога инсулина ультракороткого действия один-два раза в день ± ПССП* Фиксированная комбинация аналога инсулина длительного или сверхдлительного действия и арГПП-1 один раз в день ± ПССП* Аналог инсулина длительного действия один-два раза в день или сверхдлительного действия один раз в день + аналог инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП* Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) два-три раза в день + инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*

\* Кроме нерациональных комбинаций.

не получавших ранее терапию инсулином и с недостаточным гликемическим контролем при применении ПССП, сравнивались эффективность и безопасность фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (n = 468), инсулина гларгин (n = 466) и ликсисенатида (n = 233) по отдельности [6].

Через 30 недель после добавления в схему лечения фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида 74% (345) пациентов достигли значений HbA1c < 7%. Добавление только инсулина гларгин привело к аналогичному результату лишь в 59% случаев (277 пациентов), только ликсисенатида – в 33% (77).

К 30-й неделе уровень HbA1c у получавших фиксированную комбинацию инсулина гларгин и ликсисенатида снизился на 1,6%, у получавших лечение инсулином гларгин и ликсисенатидом – на 1,3 и 0,9% соответственно [6].

При этом более эффективное снижение HbA1c на фоне фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида не приводило к увеличению частоты гипогликемий и массы тела по сравнению с монотерапией инсулином гларгин [6].

### Опыт применения

Пациент М., 52 года, обратился с жалобами на общую слабость, снижение зрения, увеличение массы тела. Из анамнеза: больной страдает СД 2 типа около 12 лет, принимал метформин в дозе 2000 мг/сут в течение четырех лет. Из-за неудовлетворительного контроля гликемии проведена интенсификация терапии гликлазидом МВ 60 мг/сут с последующей коррекцией дозы до 120 мг/сут. По данным самоконтроля, на фоне терапии нецелевая гликемия сохранялась. Была проведена попытка назначения ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2. Однако из-за развития баланопостита пациент отказался от приема данного препарата. В 2019 г. в течение трех месяцев получал трехкомпонентную терапию: метформин 2000 мг/сут, гликлазид МВ 120 мг/сут, лираглутид 1,2 мг/сут. На фоне терапии постпрандиальная гликемия снизилась до целевых показателей (менее 9 ммоль/л), однако сохранялась гипергликемия натощак и появились нежелательные явления (диспепсия, постоянная тошнота). Поэтому препарат был отменен. От интенсификации терапии с помощью инсулина пациент отказался.

В последние пять лет больной ведет малоподвижный образ жизни, что способствовало увеличению массы тела. Режим питания нарушен: постоянные перекусы, отсутствие полноценных приемов пищи. Курит (20 сигарет в день), алкоголь употребляет умеренно (полусладкое вино, пиво). Периодически отмечает повышение артериального давления до 160/90 мм рт. ст. Назначенную антигипертензивную терапию принимает нерегулярно.

Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощен. Отец умер от инсульта в возрасте 60 лет, мать страдает артериальной гипертензией.

При физикальном осмотре: рост – 186 см, вес – 126 кг, индекс массы тела – 36,5 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии – 118 см. Кожные покровы обычной окраски и влажности, периферических отеков нет. Аускультация легких – без особенностей. Частота дыхания – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений – 80 в минуту. Артериальное давление – 140/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.



Дизурических явлений нет. Пульсация на aa. dorsalis pedis сохранена. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, безболезненная, диффузно-однородной структуры, клинических признаков нарушения функции щитовидной железы нет. Лабораторные и инструментальные исследования: клинический анализ крови в норме. Клинический анализ мочи: без особенностей, но отмечается микроальбуминурия – 160 мг/сут, соотношение «альбумин/креатинин мочи» – 25 мг/ммоль. Биохимический анализ крови: общий белок – 71,8 г/л, мочевины – 7 ммоль/л, креатинин – 70 мкмоль/л, мочевая кислота – 326 мкмоль/л, общий билирубин – 10 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза – 40 ед/л, аланинаминотрансфераза – 42 ед/л, гликемия – 13,9 ммоль/л, общий холестерин – 5,7 ммоль/л, триглицериды – 0,94 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 4,06 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – 1,63 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 109 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (расчет по формуле MDRD), HbA1c – 8,8%. Электрокардиограмма: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 76 в минуту. Отклонение электрической оси сердца влево. Признаки гипертрофии левого желудочка. По данным эхокардиограммы признаки гипертрофии левого желудочка, полости не расширены, зон гипокинеза не отмечено, фракция выброса 68%.

Заключение офтальмолога: непролиферативная диабетическая ретинопатия OU.

Заключение специалиста отделения диабетической стопы: диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия, дистальный тип. Риск развития синдрома диабетической стопы высокий.

Данные самоконтроля глюкозы в крови приведены на рис. 2.

Для уточнения динамики гликемии было проведено непрерывное мониторирование (рис. 3).

Эпизод гипогликемии был связан с приемом алкоголя (прием алкоголя без закуски).

При оценке значимости гипергликемии необходимо учитывать, что она

редко возникает в отсутствие других весомых метаболических нарушений, которые обладают самостоятельным значением в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, но вместе с тем усиливают неблагоприятное воздействие друг друга и требуют своевременной активной коррекции. Учитывая анамнез, было принято решение о назначении комбинации инсулина пролонгированного действия и арГПП-1. Для повышения комплаентности выбрана фиксированная комбинация инсулина гларгин и ликсисенатида (в России зарегистрирована под торговым наименованием Соликва СолоСтар). Стартовая доза для не получающих ранее инсулин составляет 10 ЕД/сут. Препарат был назначен в комбинации с метформином 2000 мг/сут. В последующем его доза была увеличена до 30 ЕД/сут.

Препарат вводили один раз в день в течение часа перед завтраком (согласно инструкции) в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки. Для введения использовали желтую шприц-ручку 10-40 (100 ЕД/мл инсулина гларгин + 50 мкг/мл ликсисенатида). Титрацию дозы проводили один раз в неделю. Дополнительно для коррекции липидного спектра крови назначен аторвастатин в дозе 20 мг/сут. Уровень HbA1c был оценен через три месяца после назначения терапии.

Пациент вел записи в дневнике самоконтроля несистематически. Однако в течение недели перед визитом к врачу регулярно измерял глюкозу в крови и массу тела. Согласно данным самоконтроля, наблюдалась четкая тенденция к снижению гликемии как натощак, так и постпрандиальной (рис. 4).

Дата	Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед сном
12.11.2019	10,4	10,6	12,6	10,8
13.11.2019	12,6	12,6	14,7	12,5
14.11.2019	13,6	7,8	12,1	11,8
15.11.2019	13,8	8,0	9,0	10,6
16.11.2019	12,0	12,7	12,0	12,4
17.11.2019	11,7	10,7	7,9	9,5

Рис. 2. Фрагмент дневника самоконтроля гликемии до назначения фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида, ммоль/л



Рис. 3. Результаты непрерывного мониторирования гликемии до назначения фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида

Дата	Перед завтраком	Через два часа после завтрака	Перед обедом	Через два часа после обеда	Перед ужином	Через два часа после ужина	Перед сном
18.02.2020	6,4	8,9	6,6	5,8	6,6	6,1	6,5
19.02.2020	5,6	7,6	5,6	8,9	5,7	4,8	5,6
20.02.2020	5,6	7,3	7,8	7,9	4,1	6,2	7,8
21.02.2020	7,8	7,1	8,0	8,3	9,0	5,6	5,6
22.02.2020	4,6	6,7	7,7	8,0	6,0	6,9	5,4
23.02.2020	5,7	6,4	6,7	4,5	8,9	6,5	7,5

Рис. 4. Фрагмент дневника самоконтроля гликемии на фоне применения фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида, ммоль/л





Через три месяца наблюдения масса тела снизилась на 2,5 кг, уровень HbA1c – на 1,6% (7,4 против целевого менее 7,0%). Доза препарата составила 30 ЕД/сут.

Показатели биохимического анализа крови через три месяца: гликемия – 5,9 ммоль/л, общий холестерин – 4,1 ммоль/л, триглицериды – 0,74 ммоль/л, ЛПНП – 2 ммоль/л, ЛПВП – 1,73 ммоль/л, СКФ – 102 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (расчет по формуле MDRD).

Гипогликемии не зарегистрированы, уровень глюкозы в крови менее 3,9 ммоль/л не отмечался. Переносимость терапии хорошая.

## Заключение

Старт инсулинотерапии с фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида может быть рекомендован больным СД 2 типа с уровнем HbA1c, превышающим целевые значения на фоне применения комбинации

оптимальных доз ПССП. По сравнению с базальным инсулином данный вариант стартовой терапии может обеспечить лучший контроль гликемии без усложнения схемы лечения. Титрация дозы препарата осуществляется так же, как подбор дозы базального инсулина. ☺

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Литература

1. IDF. Diabetes Atlas. 9<sup>th</sup> ed. // <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации, статус 2018 г. // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № S2-2. С. 4–61.
3. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Динамический мониторинг HbA1c в регионах России: сравнение данных мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации // Сахарный диабет. 2020. Т. 23. № 2. С. 104–112.
4. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020 // Diabetes Care. 2020. Vol. 43. Suppl. 1. P. S1–S2.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып., доп. / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М.: УП Принт, 2019. С. 38–46.
6. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G. et al. Benefits of lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 11. P. 2026–2035.
7. Aroda V.R., Rosenstock J, Wysham C. et al. Efficacy and safety of lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 11. P. 1972–1980.
8. Blonde L., Rosenstock J, Del Prato S. et al. Switching to iGlarLixi versus continuing daily or weekly GLP-1 RA in type 2 diabetes inadequately controlled by GLP-1 RA and oral antihyperglycemic therapy: the LixiLan-G randomized clinical trial // Diabetes Care. 2019. Vol. 42. № 11. P. 2108–2116.

## Possibilities of Combined Injection Therapy at the Start of Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes

M.B. Antsiferov, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, O.M. Koteschkova, PhD<sup>1</sup>, O.V. Dukhareva, PhD<sup>1</sup>, N.A. Demidov, PhD<sup>2</sup>, E.A. Ermakova, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department

<sup>2</sup> Moscovskii city Hospital, Department of Healthcare of Moscow

Contact person: Olga M. Koteschkova, koala58@mail.ru

*The traditional option for starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) is the start of basal insulin. However, this does not always lead to the achievement of the goals of glycemic control – only 30% of patients reach the target glycemic values 6 months after the initiation of insulin therapy.*

*The correct use of basal insulin (especially adequate dose titration) allows to achieve the target fasting glucose, but does not always allow to achieve the target values of postprandial glycemia and, accordingly, the target level of HbA1c.*

*To achieve the best results of therapy, it seems promising to use fixed ratio combinations of basal insulin and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists, which, according to the results of clinical studies, allow 74% of patients to achieve HbA1c less than 7% at the start of insulin therapy, which is the target value for most patients with diabetes.*

*The article presents data from clinical trials of the efficacy and safety of fixed ratio combination of insulin glargine and lixisenatide, confirming the advantage over the use of each of its components separately. A clinical case of the successful use of a fixed ratio combination of insulin glargine + lixisenatide on the start of insulin therapy in patient with type 2 diabetes is presented.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, fixed ratio combinations of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor analogue, glycemia

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

**Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!**

**(495) 234 07 34**

**[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)**



**Журналы для врачей различных специальностей**

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



Реклама



**Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]**



**Журнал для организаторов здравоохранения**



<sup>1</sup> Городская  
клиническая  
больница № 29  
им. Н.Э. Баумана

<sup>2</sup> Российский  
университет  
дружбы народов

## Диабетическая фетопатия как исход манифестного сахарного диабета, впервые выявленного во время беременности

М.И. Свиридова, к.м.н.<sup>1</sup>, Н.М. Старцева, д.м.н., проф.<sup>2</sup>, Н.П. Ромм<sup>1</sup>,  
О.А. Ульянова<sup>1</sup>, А.Ю. Герасимов<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Мария Ивановна Свиридова, [marysador@rambler.ru](mailto:marysador@rambler.ru)

Для цитирования: Свиридова М.И., Старцева Н.М., Ромм Н.П. и др. Диабетическая фетопатия как исход манифестного сахарного диабета, впервые выявленного во время беременности // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 26. С. 44–49.  
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-26-44-49

*Представлен клинический случай развития диабетической фетопатии у новорожденного, мать которого страдала сахарным диабетом. У новорожденного отмечались не только фенотипические изменения, но и морфологические изменения сердца – гипертрофия левого и правого желудочков с обструкцией выводящих отделов сердца, развитием дыхательной и сердечной недостаточности, неврологические нарушения. Несвоевременное выявление патологии у пациентки с факторами высокого риска метаболических нарушений, отказ от лечения стали причиной перевода новорожденного в отделение реанимации и интенсивной терапии. В статье также приводятся данные Центра эндокринных заболеваний беременных женщин, организованного на базе городской клинической больницы № 29 им. Н.Э. Баумана, о частоте встречаемости диабетической фетопатии при разных типах сахарного диабета.*

**Ключевые слова:** диабетическая фетопатия, сахарный диабет, беременность, перинатальные исходы, кардиомиопатия, сердечная недостаточность

В настоящее время в клинической практике все чаще приходится сталкиваться с проблемой сахарного диабета (СД) у беременных. Согласно данным экспертов Международной федерации диабета, 20,4 млн (15,8%) детей, родившихся в 2019 г., в период внутриутробного развития подвергались воздействию гипергликемии [1].

Сахарный диабет во время беременности ассоциируется с высоким риском развития осложнений не только у матери, но и у плода, в частности с диабетической фетопатией (ДФ).

Диабетическая фетопатия – заболевание плода, возникающее после 12 недель внутриутробной

жизни и до начала родов вследствие сахарного диабета у матери [2]. Это симптомокомплекс фенотипических и метаболических нарушений, которые могут приводить к преждевременным родам, родовым травмам, нарушению адаптации новорожденного к условиям внеутробной жизни (респираторный дистресс-синдром, гипогликемия, гипокальциемия, тромбоцитопения и др.) [3, 4]. Рано сформировавшаяся ДФ ассоциируется с транзиторными метаболическими, а также стойкими морфологическими изменениями у новорожденного, которые приводят к нарушению работы разных органов и систем.

При гестационном сахарном диабете (ГСД) диабетическая фетопатия встречается в среднем у 25% новорожденных, с одинаковой частотой у мальчиков и девочек [2].

### Клинический случай

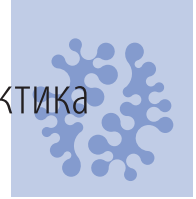
Пациентка Р., 39 лет, поступила в родильный дом при городской клинической больнице № 29 им. Н.Э. Баумана (ГКБ № 29) на 40-й неделе беременности по направлению акушера-гинеколога женской консультации. Основание – повышение артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст., выраженные отеки нижних конечностей и передней брюшной стенки.

При поступлении беременная предъявляла жалобы на головокружение, общую слабость, отеки нижних конечностей, одышку при физической активности.

### Анамнез

Общий анамнез: отягощенная наследственность по эндокринным заболеваниям – СД 2 типа у отца и матери. Перенесенные заболевания: детские инфекции, ОРВИ, острый гайморит в 2010 г. Хронические заболевания: по словам пациентки, с 2017 г. эпизодическое повышение АД до 150/100 мм рт. ст. Однако у специалистов по поводу артериальной гипертензии не наблюдалась, терапию не получала. Аллергологический анамнез не отягощен.





Акушерско-гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, установились сразу, умеренные, безболезненные, по четыре-пять дней, через 30 дней. Ведет половую жизнь с 20 лет, состоит в браке. Контрацепция барьерными методами. Первая беременность в 2018 г. закончилась самопроизвольным выкидышем на сроке 10–11 недель. Вторая беременность, настоящая, наступила самостоятельно.

Антропометрические показатели: рост – 162 см, до беременности вес – 111 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 42,3 кг/м<sup>2</sup>, что соответствует морбидному ожирению.

По данным обменной карты, на восьмой неделе беременности в биохимическом анализе крови впервые выявлено повышение гликемии до 5,6 ммоль/л (во время беременности норма – до 5 ммоль/л), гликированный гемоглобин (HbA1c) – 6%, что соответствует гестационному сахарному диабету [5]. Со слов пациентки, к эндокринологу направлена не была. При повторном обследовании в женской консультации на 19-й неделе беременности в биохимическом анализе крови гликемия натощак – 5,1 ммоль/л. Консультацию эндокринолога не получила. На 28-й неделе гликемия натощак составила 7,8 ммоль/л, уровень HbA1c – 7%, что соответствует манифестному сахарному диабету. Данный диагноз устанавливается при гликемии натощак  $\geq 7$  ммоль/л, значениях HbA1c  $\geq 6,5\%$  [5].

Пациентка была направлена к эндокринологу в перинатальный центр ГКБ № 29, где диагностирован манифестный СД 2 типа. Даны рекомендации по диете с исключением легкоусвояемых углеводов, назначена инсулинотерапия. Однако рекомендации пациентка не выполняла, диету не соблюдала, инсулин не вводила. К эндокринологу в дальнейшем не обращалась.

#### Обследование и диагноз

При объективном обследовании в приемном отделении: состояние удовлетворительное, в созна-

нии, общается адекватно. Зрение ясное, голова не болит. Положение активное, вес – 126 кг, прибавка массы тела за время беременности – 15 кг. Температура тела 36,5 °С, частота дыхания – 18 в минуту, частота сердечных сокращений – 80 в минуту, АД – 132/70 мм рт. ст. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, розовые, нормальной влажности, подкожно-жировая клетчатка выражена чрезмерно, отмечаются отеки голеней и стоп, передней брюшной стенки, пастозность лица. Молочные железы одинаковых размеров, округлой формы, при надавливании на соски отделяется молозиво. Щитовидная железа не увеличена. Язык влажный, чистый, живот увеличен в объеме за счет беременной матки. Стул регулярный, мочеиспускание свободное, безболезненное.

Акушерское обследование. Сроки родов по последней менструации (12.09.2019) – 19.06.2020 (39 недель 6 дней), по первому скринингу (10.12.2019, 13,2 недели) – 14.06.2020 (40 недель 4 дня), согласно данным женской консультации – 14.06.2020 (40 недель 4 дня).

При осмотре матки увеличена соответственно доношенной беременности. Высота дна – 46 см, окружность живота – 137 см. Размеры таза – 26–28–32–33 см. Матка при пальпации мягкая, легко возбудимая, безболезненная во всех отделах. Родовой деятельности нет. Положение плода продольное, предлежит головка плода, прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 140 ударов в минуту. Выделения из половых путей слизистые, в умеренном количестве, воды не подтекают.

Анализ мочи: протеинурия – 0,3 г/л, лейкоцитурия – 4–6 в поле зрения, эритроциты – 25–30 в поле зрения, глюкоза, кетоны – отсутствуют. Клинический анализ крови: лейкоцитоз  $15,1 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 120 г/л, тромбоцитоз  $373 \times 10^9$ /л, формула – без изменений.

Микроскопия влагалищного мазка: лейкоциты – 40 в поле зрения, эпителий – немного, микрофлора смешанная.

Ультразвуковое исследование плода: масса – 4500–4600 г, бипариетальный размер – 94 мм (50%), окружность живота – 404 мм (более 97%, норма на сроке 40 недель 313–381 мм, менее 75% [5, 6]), толщина мягких тканей головы – 2,9 мм, шеи – 4 мм (увеличена), живота – 5,2 мм (норма до 5 мм [6]), размер печени – 50 мм, толщина межжелудочковой перегородки сердца – 8 мм (норма до 5 мм), толщина плаценты – 52 мм, плацента с гиперэхогенными включениями, индекс амниотической жидкости – 110 мм, головное предлежание, показатели маточно-плацентарного кровотока в норме.

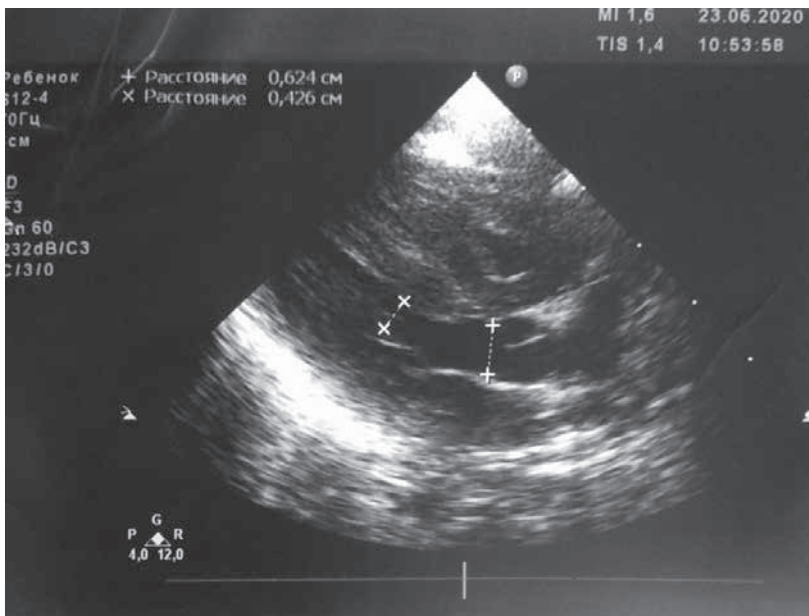
Клинический диагноз: беременность 40 недель 4 дня. Головное предлежание, преэклампсия умеренной степени, манифестный сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный. Плод крупный, диабетическая фетопатия, морбидное ожирение. Первые роды.

#### Родоразрешение

и состояние новорожденного

С учетом диабетической фетопатии и крупных размеров плода у первородящей в 39 лет с преэклампсией принято решение о проведении кесарева сечения. Произведено чрезвусечение по методу Джозл – Кохана, кесарево сечение по методу Штарка. Через две минуты извлечен живой доношенный мальчик весом 4740 г с признаками диабетической фетопатии: лунообразное лицо, одутловатость, гипертрихоз ушных раковин, короткая шея, широкий плечевой пояс, выраженная пастозность мягких тканей, избыточность подкожно-жирового слоя. Оценка ребенка по шкале Апгар на первой минуте жизни – семь баллов, на пятой – восемь баллов, что соответствует легкой гипоксии [7]. Кровопотеря 400 мл.

При повторном осмотре неонатолога через 20 минут состояние новорожденного оценено как тяжелое из-за развития и нарастания дыхательной недостаточности, по шкале Даунса – шесть-семь баллов. Необходимо отметить,



*Умеренная обструкция выводного отдела левого желудочка*

что дыхательная недостаточность, оцениваемая по шкале Даунса в три-четыре балла, соответствует легкой степени респираторного дистресс-синдрома, пять-шесть баллов – среднетяжелой, семь – десять баллов – тяжелой [8]. Тяжелая степень дыхательной недостаточности характерна для новорожденных от матери с сахарным диабетом в связи с длительным состоянием гиперинсулинемии плода и нарушением созревания легочного сурфактанта [2].

Вследствие тяжелого состояния ребенок поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) из операционной в условиях транспортного кувеза на самостоятельном дыхании. Учитывая гипоксемию, налажена инсуффляция  $O_2$  в кувез.

При контроле гликемии новорожденного состояний гипогликемии не отмечалось, уровень глюкозы в течение дня – 4,5–4,5–7,4–3,6–4,1–4,4 ммоль/л, что соответствует норме.

При осмотре ребенка в ОРИТ: поза полупрофлексии. Двигательная активность снижена, крик болезненный, средней силы. Мышечный тонус снижен, рефлексы ослаблены, нестойкие, что свидетельствует об угнетении цен-

тральной нервной системы на фоне хронической внутриутробной гипоксии. Зрачки OD = OS, фотореакция сохранена. Большой родничок 1 × 1 см, не выбухает, не пульсирует. Голова округлой формы. Кости черепа податливые. Судорог и апноэ при осмотре не обнаружено. Кожные покровы розовые, с акроцианозом, обычной влажностью, теплые, с мацерацией ладоней и стоп, отмечается пастозность мягких тканей, избыточность подкожно-жирового слоя. Видимые слизистые оболочки розовые, чистые. Микроциркуляция снижена. Симптом бледного пятна в течение трех секунд. Аускультативно дыхание проводится во все отделы легких, ослабленное, выслушиваются единичные крепитирующие хрипы, частота дыхательных движений – 80 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, шум не выслушивается, гемодинамика стабильная. Живот правильной формы, подвздут, мягкий, печень увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 2,5 см.

Общий анализ крови: гемоглобин – 163 г/л, гематокрит – 48,6%, эритроциты –  $4,54 \times 10^9$ /л, тромбоциты –  $112 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $21,8 \times 10^9$ /л (лейкоцитоз со

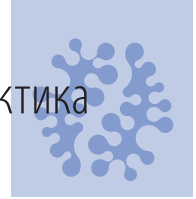
сдвигом лейкоцитарной формулы до юных форм, тромбоцитопения).

Коагулограмма: гипokoагуляция: протромбиновое время – 18,4 с (норма 14,4–16,4 с), протромбиновый индекс – 40,5% (норма 50–95%), фибриноген – 1,6 г/л (норма 1,92–3,74 г/л), международное нормализованное отношение – 1,60 (норма 1,15–1,35), активированное частичное тромбопластиновое время – 45,4 с (норма 31,3–54,5 с), что является характерным проявлением метаболических нарушений при диабетической фетопатии.

Инструментальное обследование. При проведении нейросонографии подтверждены эхографические признаки гипоксически-ишемических изменений вещества головного мозга, связанных с внутриутробной гипоксией плода на фоне хронической гипергликемии у матери: дилатация левого бокового желудочка, кровоизлияние левого сосудистого сплетения, повышение эхогенности подкорковых структур и перивентрикулярной области. Скоростные и спектральные характеристики сосудов головного мозга: умеренная вазодилатация резистивных сосудов. Эхографические признаки скорости венозного оттока не изменены.

На эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены признаки диабетической кардиомиопатии с формированием стеноза выводного отдела: гипертрофия левого и правого желудочков со снижением сократительной способности сердца, уменьшение левого желудочка в объеме за счет выраженной гипертрофии (толщина межжелудочковой перегородки – 10 мм, умеренное сужение выводного отдела левого желудочка (фиброзное кольцо – 6,2 мм (рисунк)), открытый аортальный проток, открытое овальное окно, умеренное увеличение правых камер.

В динамике на ЭхоКГ выявлено нарастание гипертрофии левого и правого желудочков с обструкцией выводного отдела левого желудочка (градиент давления выводного отдела левого желу-



дочка – 37 мм рт. ст.), умеренная обструкция выводного отдела правого желудочка, уменьшение левого и правого желудочков в объеме за счет выраженной гипертрофии. Сократительная способность желудочков снижена. Фракция выброса левого желудочка – 48%.

На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены признаки застойных явлений малого круга кровообращения, обусловленные кардиомиопатическими изменениями сердца, начальные проявления бронхопневмонии слева, связанные как с застойными явлениями, так и с реализацией внутриутробной инфекции у ребенка.

Таким образом, тяжесть состояния новорожденного была обусловлена дыхательной недостаточностью на фоне пневмонии, сердечно-сосудистой недостаточностью, связанной с развитием диабетической кардиомиопатии, а также неврологической симптоматикой – синдромом угнетения центральной нервной системы.

В ОРИТ получал инфузионную, респираторную, антигеморрагическую, антибактериальную терапию, кардиотоническую поддержку, Цитофлавин, дексаметазон. В возрасте шесть часов жизни, несмотря на лечение, отмечалась отрицательная динамика из-за нарастания дыхательной недостаточности (семь-восемь баллов по шкале Даунса) с выраженным тахипноэ до 100 дыхательных движений в минуту, неэффективности внешнего дыхания, нарастания гипоксии – 84–86% по данным прикроватного мониторинга  $SpO_2$ . При санации из верхних дыхательных путей получена вязкая желто-зеленая слизь с примесью сукровицы.

При оценке показателей кислотно-щелочного состояния – тенденция к гиперкапнии, гипоксемия, в связи с чем ребенок был интубирован, переведен на искусственную вентиляцию легких в режиме SIMV: PIP 22, PEEP +5.0, VR 40, FiO<sub>2</sub> 50%, Tin 0,38, ДО 6,4 мл/кг. При санации из интубационной трубки получена слизь

с примесью алой крови. Проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы O(I) Rh+ из расчета 15 мл/кг. Подключена антигеморрагическая и гемостатическая терапия. В последующие часы на фоне проводимого лечения кровотечение купировалось, коагулограмма в пределах нормы. В последующие часы состояние нестабильное с ухудшением из-за развития и нарастания сердечной недостаточности. Проводилась инотропная поддержка: допамин 20 мкг/кг/мин, адреналин 0,5 мкг/кг/мин.

В последующие дни состояние стабилизировалось и имело положительную динамику, инотропная терапия отменена на третий день, режимы искусственной вентиляции легких с редуцией. Поскольку по данным ЭхоКГ отмечалось нарастание гипертрофии левого и правого желудочков с угрозой развития аортального стеноза, для дальнейшего обследования и лечения ребенка на шестой день жизни перевели в ОРИТ Морозовской детской городской клинической больницы с диагнозами: основной – врожденная пневмония, сопутствующий – диабетическая кардиомиопатия: гипертрофия левого и правого желудочков, церебральная депрессия. Осложнение – легочное кровотечение (купировано), дыхательная недостаточность семь-восемь баллов по шкале Даунса, сердечная недостаточность класса 2Б, кровоизлияние в сосудистое сплетение слева. Фон – синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом. Риск внутриутробной инфекции.

За время нахождения в стационаре на фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика, признаков аортального стеноза не выявлено (не сформирован), пациент в удовлетворительном состоянии выписан домой под наблюдение педиатра по месту жительства.

### Обсуждение

Диабетическая фетопатия развивается при повышении уровня глюкозы и инсулина в крови

плода из-за гипергликемии у матери. Патология может стать причиной перинатальных травм и постнатальной гибели новорожденного.

При СД происходит активный перенос глюкозы через плацентарный барьер. Повышение концентрации глюкозы усиливает выделение инсулина поджелудочной железой плода. Высокий уровень инсулина стимулирует анаболические механизмы в мышечной, жировой, соединительной тканях и определяет ускоренный рост плода. В результате развивается диабетическая фетопатия. Диабетическая фетопатия характеризуется сочетанием усиленного роста массы тела и некоторых органов с замедленным их функционированием. К наиболее частым признакам ДФ относятся пастозность мягких тканей, гепатомегалия, лунообразное лицо, короткая шея, избыточная масса, короткие конечности, гипертрихоз, одутловатость лица [9].

Различают два вида диабетической фетопатии: гипотрофическую и гипертрофическую.

При гипотрофической ДФ возможны антенатальная гибель плода, задержка внутриутробного развития по гипопластическому типу, пороки развития. При тяжелом материнском СД в сочетании с диабетической нефро- и ретинопатией бывает нарушен плацентарный кровоток с дальнейшим уменьшением роста плода. До 20-й недели беременности  $\beta$ -клетки плода не могут ответить на гипергликемию матери. Как следствие, эмбрион не контролирует ее и останавливается в росте. Гипогликемия может сопровождаться гибелью эмбриона, а гипергликемия – вызвать увеличение и повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. После 20-й недели в ответ на гипергликемию матери возникает гиперплазия  $\beta$ -клеток у плода, что приводит к гиперинсулинемии, в печени, селезенке и фибробластах повышается синтез факторов роста (инсулиноподобного фактора роста 1 и 3), что в свою очередь





приводит к увеличению клеточного роста и макросомии.

В отсутствие сосудистых осложнений СД при плохой компенсации сахарного диабета у беременных с гипергликемией возникает гипертрофическая ДФ. При этом макросомия сочетается с незрелостью ребенка и становится причиной родового травматизма. Она также сопровождается внутриутробной гипоксией и увеличением частоты кесарева сечения. У 25% новорожденных возникает асфиксия.

После родов у таких новорожденных выявляют нарушение ранней неонатальной адаптации. Хроническая внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении приводят к изменению функции центральной нервной системы, недостаточности легких, почек и других органов. Наиболее часто встречается перинатальное поражение центральной нервной системы. Возникающий при ДФ тромбгеморрагический синдром повышает риск развития гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы и дыхательных нарушений. У новорожденных выявляют метаболические и электролитные изменения, постнатальную гипогликемию в первые два часа после рождения, длительный метаболический ацидоз и тканевую гипоксию, гипокальциемию и гипомagneмию, нарушение метаболизма железа, гипопропротеинемию, затяжную желтуху. Отмечается функциональная незрелость органов и систем, что приводит к отсутствию или снижению сосательного рефлекса, нарушению поведения в неонатальном периоде, нередко нарушение функции канальцев почек, возможно развитие острой почечной недостаточности.

Дыхательные нарушения при ДФ развиваются вследствие задержки структурного развития центральной нервной системы, созревания легочной ткани, легочной гипертензии. Причинами дыхательных расстройств у новорожденных от матерей с СД также являются заболевания

сердца, аспирация мекония, инфекционные заболевания легких. Риск развития респираторного дистресс-синдрома у таких детей в 5,6 раза выше, чем в общей популяции [2].

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы представлены сердечной недостаточностью, врожденными пороками сердца, кардиомиопатией (у 30% детей с ДФ), которая возникает при гипертрофии сердца с формированием субаортального стеноза и снижением сердечного выброса [2].

Клинические проявления диabetической кардиомиопатии, как правило, исчезают к концу первого месяца жизни, патологические морфологические изменения в сердце – в течение 6–12 месяцев, так как рост миокарда левого желудочка значительно опережает рост межжелудочковой перегородки [6], однако при сформировавшемся стенозе (пороке сердца) новорожденному может потребоваться оперативное лечение.

Основной причиной нарушения здоровья у детей первого года жизни признана патология центральной нервной системы различной степени тяжести. В последующем от 25 до 83% из них находятся под динамическим наблюдением невролога. Из соматической патологии у детей грудного возраста отмечаются патология желудочно-кишечного тракта, чаще обусловленная дисбактериозом и проявлениями рахита, сердечно-сосудистой системы (кардиопатия, задержка закрытия внутриутробных коммуникаций), дисплазия тазобедренных суставов, атопический дерматит. У них также высока частота инфекционных заболеваний, преимущественно вирусной этиологии [2].

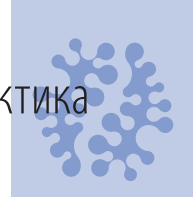
Дети, рожденные от матерей с СД и ГСД, подвержены повышенному риску набора избыточной массы тела или развития ожирения [9]. Так, ожирение первой и второй степени к концу первого года жизни наблюдается у 4,8% детей [2]. В данной попу-

ляции также высок риск нарушения толерантности к глюкозе и развития СД 2 типа в более позднем возрасте [10].

По данным анализа перинатальных исходов специализированного родильного дома при ГКБ № 29 за 2017–2019 гг., частота встречаемости ДФ при ГСД составляет 6,5%, при СД 1 типа – 44%, при СД 2 типа – 34,2% [11]. Однако при своевременном выявлении СД во время беременности в большинстве случаев удавалось избежать осложнений у новорожденных.

В описанном клиническом случае проявления диabetической фетопатии у новорожденного были очень выраженными. Отмечались не только фенотипические признаки фетопатии, но и признаки гипертрофии сердца, что привело к снижению сердечного выброса и выраженной сердечной недостаточности. Состояние новорожденного свидетельствовало о высоком риске формирования порока сердца.

С самого начала ведения беременности риск метаболических нарушений был высоким. Возраст пациентки – более 35 лет, она страдала морбидным ожирением, уровень гликемии натощак соответствовал гестационному сахарному диабету [5]. Однако беременной не была предложена специализированная диета с исключением легкоусвояемых углеводов, не проводился контроль гликемии в течение дня. С увеличением срока беременности набор массы тела продолжался. За данный период она увеличилась на 15 кг, что превышает допустимый предел, рекомендованный для женщин с ожирением, – 5–9 кг [12]. Это усугубило имеющуюся инсулинорезистентность, и при повторном обследовании на 28-й неделе показатели гликемии соответствовали манифестному сахарному диабету [5]. Отказ беременной от соблюдения диеты, предложенного лечения инсулином привел к формированию диabetической фетопатии у новорожденного, развитию гипертрофической кардиомиопатии с формированием субаор-



тального стеноза и снижению сердечного выброса, развитию дыхательной, сердечной недостаточности, появлению выраженной неврологической симптоматики – синдрому угнетения центральной нервной системы [2, 11, 13]. Указанные изменения, а также реализация внутриутробной инфекции на фоне гипергликемии у матери привели к развитию пневмонии у новорожденного и необходимости лечения в условиях реанимации.

### Выводы

Представленные данные позволяют сделать следующие выводы:

- 1) гипергликемия при сахарном диабете у матери вызывает патологические изменения у плода и новорожденного;
- 2) проведение перорального глюкозотолерантного теста и своевременная диагностика СД необходимы для каждой беременной независимо от имеющихся факторов риска;

- 3) при выявлении сахарного диабета у беременной важно организовать наблюдение в специализированном учреждении, проводить тщательный контроль гликемии и постоянные консультации эндокринолога;
- 4) адекватная терапия как прегестационного СД, так и гестационного – важнейший фактор, который позволяет свести к минимуму риск развития осложнений как у матери, так и у плода. 🌐

### Литература

1. IDF. Diabetes Atlas. 9<sup>th</sup> ed., 2019 // <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
2. Солодкова И.В., Мельникова Л.Н., Паришина Н.В. и др. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных. Клинические рекомендации. М., 2016.
3. Мищенко О.И., Крюков П.М., Мозес К.Б. и др. Диабетическая фетопатия – патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы // Мать и дитя в Кузбассе. 2020. № 1 (80). С. 4–9.
4. Михалев Е.В., Шанина О.М., Саприна Т.В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2015. № 1. С. 78–86.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М.: УП Принт, 2019.
6. Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Петрухин В.А. и др. Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. № 3. С. 23–30.
7. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. Методическое письмо / под ред. Е.Н. Байбариной. 2019. С. 13–14.
8. Кусельман А.И., Самсыгина Г.А. Оценка состояния тяжести больных детей // Педиатрия. 2012. № 4. С. 115–121.
9. Айламазян Э.К., Абашова Е.И., Коган И.Ю., Аржанова О.Н. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. М., 2017.
10. Катана К., Шакуя С., Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review // Ann. Nutr. Metab. 2015. Vol. 66. Suppl. 2. P. 14–20.
11. Свиридова М.И., Стрюк Р.И., Чеканова А.В. Сахарный диабет как причина неблагоприятных перинатальных исходов и осложнений новорожденного // Терапия. 2020. № 1. С. 44–50.
12. Нормальная беременность. Клинические рекомендации МЗ РФ. М., 2019.
13. Beta J., Khan N., Khalil A. et al. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019. Vol. 54. № 3. P. 308–318.

### Diabetic Fetopathy As an Outcome of Manifest Diabetes Mellitus First Detected During Pregnancy

M.I. Sviridova, PhD<sup>1</sup>, N.M. Startseva, MD, PhD, Prof.<sup>2</sup>, N.P. Romm<sup>1</sup>, O.A. Ulyanova<sup>1</sup>, A.Yu. Gerasimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Mariya I. Sviridova, maryasadoc@rambler.ru

*The article presents a clinical case of diabetic fetopathy in a newborn from a mother with diabetes mellitus, which manifested itself not only by phenotypic disorders, but also by morphological changes in the heart – hypertrophy of the left and right ventricles with obstruction of the outflow parts of the heart, the development of respiratory, heart failure, and neurological disorders.*

*Disorder of carbohydrate metabolism in a patient with high risk factors for metabolic disorders, which was not detected in time, and the refusal of the necessary treatment led to the need to treat the newborn in the intensive care unit. The frequency of occurrence of diabetic fetopathy in different types of diabetes mellitus was shown on the basis of data from the Center for Endocrine Diseases of Pregnant Women on the basis of GKB No. 29.*

**Key words:** diabetic fetopathy, diabetes mellitus, pregnancy, perinatal outcomes, cardiomyopathy, heart failure



# Пациенты с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа

Е.В. Иванникова, к.м.н., О.М. Смирнова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Екатерина Владимировна Иванникова, doc.ivannikova@gmail.com

Для цитирования: Иванникова Е.В., Смирнова О.М. Пациенты с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 26. С. 50–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-26-50-55

*Раннее нарушение углеводного обмена, или предиабет, – состояние, предшествующее развитию сахарного диабета 2 типа, при котором показатели гликемии уже превышают норму, однако еще не достигают показателей заболевания, ассоциировано с высоким риском развития серьезных осложнений, ухудшающих качество жизни больных. В настоящее время в мире насчитывается около 352,1 млн пациентов с предиабетом. К 2045 г. ожидается практически двукратное увеличение числа таких больных – до 587 млн. В связи с этим своевременная диагностика и выявление групп риска для коррекции углеводного обмена приобретают огромное значение. В статье приведены данные многочисленных исследований, рассмотрены тактика и методы лечения пациентов с предиабетом.*

**Ключевые слова:** предиабет, гипергликемия, нарушенная толерантность к глюкозе натощак, нарушенная гликемия натощак

## Введение

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, ассоциированное с развитием тяжелых микро- и макрососудистых осложнений. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 г. количество страдающих СД превысит 380 млн [1, 2]. Столь высокая распространенность заболевания и, следовательно, его осложнений обуславливает медико-социальную значимость проблемы. Так, согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, около 15% общего бюджета здравоохранения России выделяется на лечение пациентов с СД и более 80% – его осложнений [2]. По результатам анализа 2015 г., общие затраты на терапию СД 2 типа составили примерно 342 млн руб. из расчета 100 пациентов за 20 лет.

В связи со сказанным разработка и внедрение мер профилактики

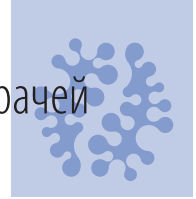
развития данного заболевания имеют огромное значение [3, 4]. Пусковым моментом в развитии СД считается инсулинорезистентность – состояние, при котором периферические ткани не способны утилизировать глюкозу в необходимом количестве, что приводит к закономерному повышению уровня инсулина с последующим депонированием триглицеридов и увеличением массы жировой ткани [5]. На фоне замедления липолиза и увеличения жирового депо происходит декомпенсация углеводного обмена, что в свою очередь усугубляет инсулинорезистентность. Таким образом круг замыкается, и в условиях патологической активации синтеза адипокинов и провоспалительных агентов избыточной жировой ткани развивается СД 2 типа.

## Предиабет

Предиабет – самое раннее нарушение углеводного обмена, пред-

шествующее развитию СД 2 типа, при котором показатели гликемии уже превышают норму, однако еще не достигают показателей заболевания [6]. В частности, к предиабету относят нарушенную гликемию натощак (НГН) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) [7]. Необходимо отметить, что в литературе термин «предиабет» часто используется в качестве синонима НТГ, однако эксперты таких авторитетных организаций, как Международная федерация диабета (International Diabetes Federation – IDF) и ВОЗ, предпочитают вместо термина «предиабет» термины «нарушение толерантности к глюкозе» и «промежуточная гипергликемия» [8]. Диагностика предиабета основана на результатах перорального глюкозотолерантного теста и/или исследования уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). В настоящее время в мире НТГ встречается у 352,1 млн человек. К 2045 г. ожидается увеличение числа больных предиабетом в возрасте 20–79 лет до 587 млн, что составит 8,3% взрослого населения [8]. Обращает на себя внимание также высокий риск сердечно-сосудистых исходов у пациентов с предиабетом по сравнению с лицами без нарушения углеводного обмена. Согласно метаанализу результатов десяти когортных исследований DECODE (более 22 тыс. пациентов), существует четкая связь между предиабетом и частотой смертей [9]. При этом корреляция между изменением уровня глюкозы плазмы натощак и смертностью не установлена. Микрососудистые осложнения регистрируются





за семь – десять лет до выявления СД 2 типа, то есть уже на стадии предиабета. Например, распространенность диабетической ретинопатии в европейской популяции составляла 8,1%, австралийской – 7,9% при НТГ и 6,7% при НГН [10]. Предиабет также связан с повышенным риском развития нефропатии и хронической болезни почек. В США распространенность хронической болезни почек у лиц с предиабетом достигала 17,7%, у лиц с нормальным уровнем глюкозы в крови – 10,6%, независимо от индекса массы тела (ИМТ). Следует подчеркнуть, что у 56,2% пациентов с предиабетом регистрировалась третья стадия хронической болезни почек.

Какие же возможные симптомы и категории пациентов требуют внимания со стороны практикующего врача для исключения предиабета? В ходе исследования NATION были установлены основные факторы риска нарушений углеводного обмена [11]:

- возраст старше 45 лет;
- наличие избыточной массы тела и ожирения;
- отягощенный семейный анамнез по СД;
- низкая физическая активность;
- наличие гестационного СД или рождение крупного плода в анамнезе;
- наличие синдрома поликистозных яичников;
- артериальная гипертензия;
- холестерин липопротеинов высокой плотности  $\leq 0,9$  ммоль/л и/или уровень триглицеридов  $\geq 2,82$  ммоль/л;
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний.

### Диагностика

Скрининг с целью выявления ранних нарушений углеводного обмена, таких как НГН и НТГ, должны проходить все пациенты старше 45 лет, а также пациенты любого возраста с избыточной массой тела и наличием одного из факторов риска [12]. На каждом визите у пациентов необходимо оценивать характер распределения жировой ткани как с помощью инструментальных методов диагностики (компьютерная и магнитно-резонансная томо-

графия, биоимпедансометрия), так и с помощью определения соотношения окружности талии к окружности бедер, измеренных сантиметровой лентой. Повышение этого соотношения более чем на 1,0 у мужчин и 0,8 у женщин свидетельствует об абдоминальном типе ожирения.

На сегодняшний день золотым стандартом выявления предиабета является пероральный глюкозотолерантный тест, который проводится после 8–14 часов голодания. Для исследования используется плазма венозной крови [7]. Для подтверждения диагноза «предиабет», согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), достаточно однократного определения глюкозы плазмы натощак либо проведения перорального глюкозотолерантного теста.

### Методы лечения

Эксперты Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC), Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Российской ассоциации эндокринологов рекомендуют выявлять и своевременно назначать терапию у пациентов с НТГ или НГН, так как своевременное достижение целевых значений гликемии на фоне снижения массы тела позволяет снизить риск развития СД 2 типа и его осложнений.

Согласно данным наблюдения за пациентами разных возрастных групп, наибольший эффект получен при сочетании немедикаментозных вариантов лечения с фармакологической поддержкой при впервые выявленном или недавно выявленном нарушении углеводного обмена с относительно сохранной секреторной функцией  $\beta$ -клеток.

Целью данных мероприятий является снижение массы тела на 5–7% от исходной. При этом рекомендовано постепенное снижение массы тела за счет подбора умеренного гипокалорийного сбалансированного рациона с преимущественным ограничением потребления жиров и легкоусвояемых углеводов.

Исследования DPS и DPP, проведенные в Европе и США соответственно, продемонстрировали, что потеря массы тела на 5% и более ассоциирована со снижением риска развития СД 2 типа на 58% [13].

Сохранение достигнутого результата позволяет улучшить показатели не только углеводного, но и липидного обмена, а также достичь целевых значений артериального давления, что имеет огромное значение для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании Look AHEAD с участием 5 тыс. пациентов в возрасте от 45 до 74 лет длительное удержание массы тела ассоциировалось с 18%-ным снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [14].

Еще в одном исследовании показана связь между инсулинорезистентностью и нарушением пищевого поведения. По данным магнитно-резонансной томографии была установлена более высокая реактивность мозга на пищевые сигналы, что может влиять на вкусовые предпочтения и чаще приводит к гиперфагии у лиц с предиабетом [15].

### Немедикаментозные методы

Немедикаментозные методы лечения включают:

- соблюдение режима труда и отдыха (около семи часов ночного сна);
- поддержание оптимального веса с индивидуальным подбором гипокалорийного рациона;
- физическую активность не менее 150 мин/нед с умеренной нагрузкой (например, ходьба, подъем по лестнице), силовые тренировки под контролем врача ЛФК;
- ограничение алкоголя и табакокурения.

### Медикаментозные методы

Как было сказано выше, важно сочетать немедикаментозные и медикаментозные методы лечения. Так, в исследовании DPP с участием 3234 пациентов в возрасте старше 25 лет с нарушением углеводного обмена и ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup>, которых разделили на три группы, было установлено следующее [16]. За 2,8 года наблюдения вес пациентов первой группы, которые получали



препарат плацебо и стандартные рекомендации по модификации образа жизни, практически не изменились (-0,1 кг). Масса тела больных второй группы, находившихся только на медикаментозной поддержке метформином в дозе 1700 мг/сут, снизилась на 2,1 кг, третьей группы, высокомотивированных, посещавших ежемесячно обучающие семинары и находившихся под строгим контролем врачей, но не получавших медикаментозной терапии, – на 5,6 кг. У последних риск развития СД 2 типа снизился на 58% ( $p < 0,001$  против плацебо и метформина). В группе метформина таковой уменьшился на 31% ( $p < 0,001$  против плацебо). Примечательно, что наибольший эффект терапии метформином зафиксирован у пациентов с ожирением (ИМТ максимально  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>), в возрасте до 60 лет (максимально в 25–44 года), а также с уровнем глюкозы плазмы натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л. Важным моментом можно считать отсутствие гипогликемических состояний. В дальнейшем большая часть (88%) участников перешла в исследование DRPOS [17]. У пациентов, получавших метформин, достигнутое снижение веса сохранялось. У мотивированных пациентов при

уменьшении частоты посещения врача с 16 до 6 раз в год зафиксировано быстрое возвращение массы тела к исходным показателям.

В связи с этим современные рекомендации по ведению пациентов с предиабетом предполагают не только индивидуальный подбор рациона, наблюдение у врача ЛФК, эндокринолога, а также у психотерапевта при наличии выраженных нарушений пищевого поведения, но и обязательную фармакологическую поддержку для тех, у кого мероприятия по изменению образа жизни оказались неэффективными. Согласно результатам исследований, риск развития СД 2 типа снижался у лиц с предиабетом на фоне терапии метформином, ингибиторами  $\alpha$ -глюкозидазы, антагонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), тиазолидиндионами и орлистатином. Однако, согласно алгоритмам ADA и РАЭ, единственным препаратом выбора для лечения ранних нарушений углеводного обмена является метформин [7, 18].

Метформин особенно эффективен у лиц моложе 60 лет с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), у женщин с гестационным сахарным диабетом в анамнезе и при повышении гликемии.

## Метформин

Метформин введен в клиническую практику уже более 60 лет, и его антигипергликемические свойства хорошо изучены. Основным механизмом действия препарата направлено на преодоление резистентности периферических тканей к действию инсулина, что является основным патогенетическим звеном предиабета [19]. Метформин не оказывает какого-либо влияния на функцию  $\beta$ -клеток, поскольку его терапевтический потенциал реализуется за счет снижения всасывания углеводов в кишечнике, ускорения превращения глюкозы в лактат в желудочно-кишечном тракте и ее транспорта в мышцы, усиления связывания инсулина с рецепторами, снижения глюконеогенеза и гликогенолиза, уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности за счет уменьшения липолиза в адипоцитах (рисунок). Благодаря этому терапия метформином ассоциирована с более низкой смертностью, риском развития инфаркта миокарда и стенокардии [20].

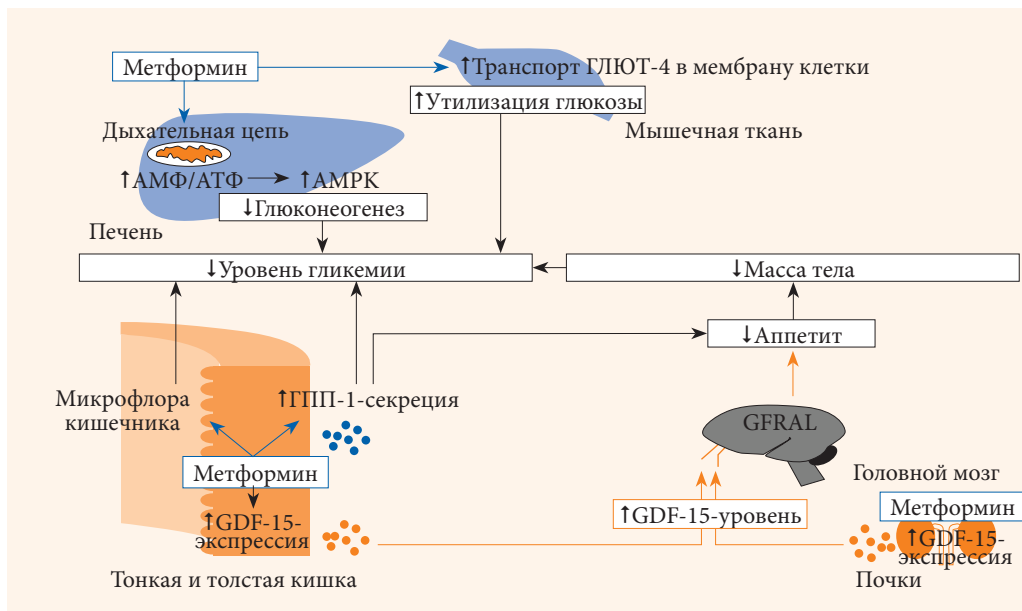
Клинические эффекты метформина впервые были представлены после завершения многолетнего исследования UKPDS в 1998 г. Было доказано, что такая терапия снижает риск осложнений и исходов у тучных лиц с СД 2 типа, в частности:

- сосудистых осложнений – на 32%;
- смертности от диабета – на 42%;
- общей смертности – на 36%;
- инфаркта миокарда – на 39%.

Кроме того, было установлено, что метформин обладает и прямыми ангиопротекторными свойствами, которые не зависят от сахароснижающего эффекта.

Согласно данным метаанализа 28 рандомизированных клинических исследований, применение метформина у лиц с предиабетом ассоциировалось со снижением систолического артериального давления на 5 мм рт. ст. [21]. По мнению авторов, этот эффект мог быть связан с влиянием метформина на инсулинорезистентность.

Особый интерес представляют результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования с участием 68 пациентов с предиабетом



Примечание. АМФ – аденозинмонофосфат, АМПК – протеинкиназа, активируемая аденозинмонофосфатом, АТФ – аденозинтрифосфат, GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15, GFRal –  $\alpha$ -подобный рецептор нейротрофического фактора глиальных клеток, GLUT-4 – глюкозный транспортер 4.

### Механизм действия метформина



По сравнению с метформина  
немедленного высвобождения,  
**Глюкофаж® Лонг обеспечивает:**



**Нормализацию уровня  
глюкозы крови<sup>2,3</sup>**



**Удобство применения —  
прием всего 1 раз в сутки<sup>1,3</sup>**



**Лучшую  
переносимость<sup>4</sup>**



**Победитель в номинации  
«Сахароснижающий  
препарат с наивысшей  
приверженностью  
к лечению» по мнению  
врачей в 2019<sup>5</sup>**

**современная и высокотехнологичная  
форма оригинального метформина для терапии  
пациентов с СД 2 типа и предиабетом<sup>3</sup>**

**ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ**  
метформин пролонгированного действия

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

1. Timmins P et al. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721–729. 2. Derosa G, et al. Drug Design, Development and Therapy. 2017; 11:1481–1488. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственных препаратов Глюкофаж® Лонг 500 мг (ЛП-002098/10), 750 мг (ЛП-000509) и 1000 мг (ЛП-002396). 4. Blonde L et al. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565–72. 5. Russian Pharma Awards 2019 от 14.11.2019 (За достижения в области фармации) 1-ое место в номинации «Сахароснижающий препарат пролонгированного действия с наивысшей приверженностью к лечению». 6. Клинические рекомендации Сахарный диабет 2 типа у взрослых под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 2019 г.

**Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ\***

**ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ** (метформин). Регистрационное удостоверение: ЛСР-002098/10 (500 мг), ЛП-000509 (750 мг), ЛП-002396 (1000 мг). **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** Таблетки с пролонгированным высвобождением 500 мг, 750 мг, 1000 мг. **ПОКАЗАНИЯ:** сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Монотерапия предиабета в случае, если изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, коматозная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; беременность; лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе); применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе. С осторожностью: применять препарат: у пациентов старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; у пациентов с почечной недостаточностью (КК 30–59 мл/мин); в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. 1 раз в сутки во время ужина. Доза препарата Глюкофаж® Лонг в форме таблеток с пролонгированным высвобождением подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. Максимальная рекомендованная доза препарата Глюкофаж® Лонг 1000 мг — 2 таблетки в сутки (2000 мг). Монотерапия при предиабете: обычная доза составляет 1000\*–1500 мг 1 раз в сутки во время или после приема пищи. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. Продолжительность курса лечения Глюкофаж® Лонг следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. В случае пропуска приема очередной дозы, пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Глюкофаж® Лонг. \*При необходимости применения данной дозы необходимо использовать препарат Глюкофаж® Лонг в соответствующей дозировке. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** со стороны нервной системы: часто — нарушение вкуса (металлический привкус во рту); со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Лактоацидоз является очень редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у пациентов с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем, необходимо определять клиренс креатинина: не менее 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, каждые 3–6 месяцев у пациентов с клиренсом креатинина 45–59 мл/мин и каждые 3 месяца у пациентов с клиренсом креатинина 30–44 мл/мин. В случае если клиренс креатинина менее 30 мл/мин применение препарата противопоказано. Необходимо предупредить пациента, что неактивные компоненты препарата Глюкофаж® Лонг могут выделяться в неизменном виде через кишечник, что не влияет на терапевтическую активность препарата. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** отпускают по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: 000 «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуевая, д. 35, Тел.: +7 (495) 937 33 04; факс: +7 (495) 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. \*Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия краткой инструкции по медицинскому применению для дозировок 500 мг, 750 мг и 1000 мг. Соответствует CCDS V 7.0 + предиабет; для дозировки 500 мг действительна с 17 октября 2019 г. Соответствует CCDS V 7.0 + предиабет; для дозировки 750 мг действительна с 25 октября 2019 г. Соответствует CCDS V 7.0 + предиабет; для дозировки 1000 мг действительна с 13 марта 2020 г. Соответствует CCDS V 6.0.

000 «Мерк»; 115054, Москва, ул. Валуевая, д. 35  
Тел.: +7(495) 937-33-04, факс: +7(495) 937-33-05; www.merck.ru

RU-GLUPL-00001  
Реклама

**MERCK**





и инсулинорезистентностью [22]. В частности, метформин способствовал снижению гипертрофии левого желудочка у лиц с предиабетом без сопутствующей артериальной гипертензии.

Анализ результатов исследования DPPOS продемонстрировал, что метформин способен снижать выраженность коронарного атеросклероза у мужчин в долгосрочной перспективе [23].

В ряде клинических исследований подтверждено воздействие метформина на печеночный метаболизм глюкозы [24]. В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается в качестве печеночного компонента метаболического синдрома, так как практически у всех пациентов с ожирением наблюдается жировая дистрофия гепатоцитов, а у половины – стеатогепатит. Распространенность НАЖБП среди пациентов с СД 2 типа составляет 60–80%. Сочетание СД 2 типа и НАЖБП связано с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний практически в два раза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы – в два – два с половиной раза [25]. При этом в большинстве случаев НАЖБП протекает бессимптомно,

частота выявления гепатомегалии при осмотре может достигать 75%. Средний возраст больных на момент диагностики НАЖБП составляет 45–50 лет, у большинства из них ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> [26].

Поскольку инсулинорезистентность является ключевым звеном патогенеза как предиабета, так и НАЖБП, коррекция питания в сочетании с терапией метформином у лиц с предиабетом и НАЖБП может снижать темпы синтеза липидов в печени и глюконеогенеза через активизацию цАМФ-зависимой протеинкиназы печени, приводя к снижению митохондриального окисления и обмена жиров в печени [27].

Существует мнение, что метформин может влиять и на метаболизм ГПП-1, за счет чего меняется пищевое поведение пациентов [28].

Глюкофаж® Лонг – оригинальный метформин пролонгированного высвобождения. Начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг составляет 500 или 750 мг/сут во время ужина, рекомендованная суточная доза – 1000–1500 мг/сут [29]. Современная технология Gel-Shield («гель внутри геля») обеспечивает равномерное длительное высвобождение действующего

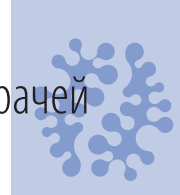
вещества в течение суток, что связано с более высокой приверженностью пациентов терапии [30]. Установлено, что у пациентов с СД 2 типа применение в течение шести месяцев препарата Глюкофаж® Лонг в отличие от препарата метформина немедленного высвобождения способствовало снижению уровня глюкозы плазмы натощак на 16%, что было в два раза эффективнее [31]. В другом исследовании при анализе группы пациентов, переведенных с метформина немедленного высвобождения на метформин пролонгированного высвобождения (Глюкофаж® Лонг), отмечалось снижение частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта на 50% [32].

## Заключение

Метформин – наиболее изученный сахароснижающий препарат. Список исследований с его применением у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и предиабетом неуклонно расширяется, что позволяет пациентам и с предиабетом контролировать гипергликемию, предупреждая или замедляя развитие СД 2 типа и тем самым его серьезных осложнений. ☼

## Литература

1. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016.
2. Rodbard H.W., Lawrence B., Braithwaite S.S. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus // *Endocr. Pract.* 2007. Vol. 13. Suppl. 1. P. 1–68.
3. Соуццов Ю.И., Дедов И.И. Государственный реестр больных диабетом – основная информационная система расчета и планирования государственных экономических расходов на диабет // *Сахарный диабет.* 2005. № 2. С. 2–5.
4. Новиков И.В., Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ использования метформина замедленного высвобождения в терапии сахарного диабета 2 типа // *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2016. Т. 4. № 1. С. 88–94.
5. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.T. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study // *Circulation.* 1983. Vol. 67. № 5. P. 968–977.
6. Retta K., Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease // *Curr. Med. Res. Opin.* 2019. Vol. 35. № 9. P. 1529–1534.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М., 2019.
8. International Diabetes Federation. Chapter 1 – what is diabetes? // *IDF Diabetes Atlas.* 8<sup>th</sup> ed., 2017.
9. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe* // *Lancet.* 1999. Vol. 354. № 9179. P. 617–621.
10. Wong T.Y., Klein R., Couper D.J. et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the atherosclerosis risk in Communities Study // *Lancet.* 2001. Vol. 358. № 9288. P. 1134–1140.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет.* 2016. Т. 19. № 2. P. 104–112.
12. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020 // *Diabetes Care.* 2020. Vol. 43. Suppl. 1. P. S32–S36.



13. *Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group*. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. № 12. P. 2165–2171.
14. *Look AHEAD Research Group, Wing R.R., Bolin P. et al.* Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 2. P. 145–154.
15. *Drummen M., Dorenbos E., Vreugdenhil A.C.E. et al.* Insulin resistance, weight, and behavioral variables as determinants of brain reactivity to food cues: a Prevention of Diabetes through Lifestyle Intervention and Population Studies in Europe and around the World – a PREVIEW study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2019. Vol. 109. № 2. P. 315–321.
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. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
17. *Diabetes Prevention Program Research Group*. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol. 3. № 11. P. 866–875.
18. *American Diabetes Association*. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2018 // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41. № 1. P. S13–S27.
19. *Metformin. The Gold Standard* / ed. C.J. Bailey, J.W. Campbell, J.C.N. Chan Wiley. 2007.
20. *Tiikkainen M., Häkkinen A.M., Korsheninnikova E. et al.* Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. № 8. P. 2169–2176.
21. *Zhou L., Liu H., Wen X. et al.* Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Hypertens.* 2017. Vol. 35. № 1. P. 18–26.
22. *Mohan M., Al-Talabany S., McKinnie A. et al.* A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial // *Eur. Heart J.* 2019. Vol. 40. № 41. P. 3409–3417.
23. *Goldberg R.B., Aroda V.R., Bluemke D.A. et al.* Effect of long-term metformin and lifestyle in the diabetes prevention program and its outcome study on coronary artery calcium // *Circulation*. 2017. Vol. 136. № 1. P. 52–64.
24. *Emslie-Smith A.M., Boyle D.I., Evans J.M. et al.* Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes – a population-based study of adherence to prescribing guidelines // *Diabet. Med.* 2001. Vol. 18. № 6. P. 483–488.
25. *Lazo M., Solga S., Horska A. et al.* Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2156–2163.
26. *Musso G., Gambino R., Cassader M. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // *Obes. Rev.* 2010. Vol. 11. № 6. P. 430–445.
27. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О.* Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. М.: М-Вести, 2009.
28. *Mannucci E., Ognibene A., Cremasco F. et al.* Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24. № 3. P. 489–494.
29. Инструкция по медицинскому применению Глюкофаж® Лонг 500 мг ЛСР-002098/10. Инструкция по медицинскому применению Глюкофаж® Лонг 750 мг ЛП-000509. Инструкция по медицинскому применению препарата Глюкофаж® Лонг 1000 мг ЛП-002396.
30. *Timmings P., Donahue S., Meeke J., Marathe P.* Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation // *Clin. Pharmacokinet.* 2005. Vol. 44. № 7. P. 721–729.
31. *Derosa G., D'Angelo A., Romano D., Maffioli P.* Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes // *Drug Des. Devel. Ther.* 2017. Vol. 11. P. 1481–1488.
32. *Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A. et al.* Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2004. Vol. 20. № 4. P. 565–572.

## The Patients at High Risk of Type 2 Diabetes Development

E.V. Ivannikova, PhD, O.M. Smirnova, MD, PhD, Prof.

*National Medical Research Center for Endocrinology*

Contact person: Ekaterina V. Ivannikova, doc.ivannikova@gmail.com

*Prediabetes is defined as a state of abnormal glucose homeostasis where blood glucose levels are elevated above those considered normal, but not as high as those required for a diagnosis of diabetes. Prediabetes is associated with high risks of developing serious diseases and poor quality of life of the patient. Globally, there are about 352.1 million people with prediabetes. By 2045, the number of able-bodied patients with a similar diagnosis is expected to double to 587 million. In this connection, timely diagnosis and identification of risk groups for the correction of carbohydrate metabolism is of great importance. The article provides data from numerous studies, a description of tactics and methods of treatment for patients with prediabetes.*

**Key words:** prediabetes, hyperglycemia, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose



# Пандемия COVID-19 как триггер коррекции подходов к управлению сахарным диабетом 2 типа

К.В. Овсянников, К.М.Н.

Адрес для переписки: Константин Валерьевич Овсянников, kvovsn@gmail.com

Для цитирования: Овсянников К.В. Пандемия COVID-19 как триггер коррекции подходов к управлению сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 26. С. 56–63.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-26-56-63

*В связи с развитием цифровых технологий и их интеграцией во все сферы повседневной и профессиональной жизни, в том числе в здравоохранение, чрезвычайно актуальным становится анализ имеющихся на сегодняшний день цифровых решений для врачей и пациентов, рассмотрение вопросов научно-клинического обоснования и нормативного регулирования их применения. Существенный дисбаланс между лавинообразным увеличением технических возможностей и медленным их внедрением в рутинную клиническую практику становится вызовом медицинскому сообществу. Пандемия новой вирусной инфекции COVID-19, ассоциированной с SARS-CoV-2, помимо очевидных проблем, связанных с быстрым распространением и тяжелым течением болезни, послужила пусковым механизмом для переоценки роли дистанционного оказания медицинской помощи, равно как и переосмысления подходов к выбору медикаментозных средств, в частности сахароснижающих и антигипертензивных препаратов, с точки зрения их возможного влияния на течение и прогноз COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.*

**Ключевые слова:** COVID-19, цифровые технологии, телемедицина, сахарный диабет 2 типа, гликлазид МВ

## Введение

Пандемия новой вирусной инфекции COVID-19 внесла существенные коррективы во все сферы жизни: экономическую, политическую, социальную и т.д. Так, в области здравоохранения значительно повысилась нагрузка на амбулаторно-поликлиническое звено, госпитальный сектор. Часть лечебных учреждений была перепрофилирована. Как следствие, снизилась доступность медицинской помощи для непрофильных больных.

Пандемия позволила выявить не только слабые места, но и возможности для развития организации оказания медицинской помощи. Речь, в частности, идет о цифровизации, благодаря которой стало возможным оказывать помощь пациентам с хроническими заболеваниями дистанционно. Эффективность современных цифровых технологий, применяемых в медицине, не вызывает сомнений. Однако есть нерешенные вопросы как практического, так и юридического характера.

## Цифровые технологии

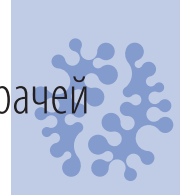
... для пациентов

В последнее десятилетие индустрия Интернета и мобильных технологий, без преувеличения, переживает революцию. Пациенты с сахарным диабетом (СД), число которых в мире превышает 450 млн, не могли не стать целевой аудиторией для большого числа разработчиков приложений для мобильных устройств. В настоящее время созданы приложения не только для больных СД 1 и 2 типов, но и для лиц с преддиабетом, ожирением. Их цель – улучшить результаты лечения или способствовать профилактике развития заболевания.

С учетом большого числа приложений, скорости распространения среди пациентов с СД, сложности оценки влияния на течение и прогноз заболевания возникла потребность в проведении исследований их эффективности и безопасности, а также в создании регулирующих документов, рекомендаций для специалистов системы здравоохранения.

Эксперты европейского отделения Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) изучили мобильные приложения с точки зрения психологических, мотивационных, поведенческих изменений у пациентов с СД, а также перспективы их использования в здравоохранении и потенциаль-





ную роль в контексте этических и других аспектов. В результате была сформирована и опубликована позиция по использованию мобильных приложений в медицинских целях [1]. Данный документ касается широкого круга лиц: пациентов с СД 2 типа, специалистов здравоохранения, медицинских организаций, в том числе уполномоченных органов в области здравоохранения, а также медицинских ассоциаций, в том числе самих компаний-разработчиков программного обеспечения. Основное внимание в нем уделяется приложениям для персональных устройств (мобильных телефонов и планшетов).

Необходимо отметить, что документ служит отправной точкой для дальнейших дискуссий об использовании такого рода программ для профилактики и контроля СД.

В настоящее время предложено подразделить приложения на несколько видов:

- 1) мониторингирование данных, ведение дневника самоконтроля;
- 2) питание и диетотерапия;
- 3) физические упражнения, фитнес;
- 4) платформы для подключения медицинских устройств;
- 5) обучение, коучинг;
- 6) социальные сети, блоггинг.

При этом приложения рассматриваются как дополнительные инструменты, которые помогают управлять заболеванием и улучшать качество жизни пациентов. В этом состоит их принципиальное отличие от цифровой терапии, когда программа непосредственно вмешивается в лечебный процесс для достижения заранее заданных терапевтических параметров.

... для специалистов здравоохранения

Для врачей также разработано значительное количество приложений, которые содержат предустановленные данные национальных и международных клинических рекомендаций по лечению того или иного заболевания. Такие приложения позволяют упростить принятие клинического решения, сэконо-

мить время при работе с пациентами. Приложения своевременно обновляются, исходя из актуализации терапевтических протоколов.

Существенное число приложений представляют собой вспомогательные инструменты для расчета необходимых параметров: уровня сердечно-сосудистого риска, скорости клубочковой фильтрации, риска кровотечений и тромбообразования, переломов и др. Часть из них предназначена для оказания дистанционной медицинской помощи (телемедицины). Эти программы позволяют оценивать состояние больного на основании данных приложения, принимать обоснованные клинические решения и осуществлять мониторинг результатов лечения. Так, на очередном конгрессе «Инновационные технологии в лечении диабета» («Advanced Technologies Treatment Diabetes»), прошедшем в феврале 2020 г. в Мадриде [2], для дистанционной диагностики диабетической ретинопатии и синдрома диабетической стопы были представлены партнерские разработки WeHealth Digital Medicine – подразделения цифрового здравоохранения Servier Group, позволяющие в присутствии медицинской сестры (фельдшера) проводить визуализацию глазного дна [3] или раневого дефекта стопы [4] с дальнейшей передачей данных в региональный специализированный центр для выработки тактики ведения пациента. Для стран со значительной территорией и большим количеством удаленных населенных пунктов, таких как Россия, это может стать оптимальным решением, как и развитие телемедицины в целом. Еще одно перспективное направление – глобальные цифровые платформы для аккумуляции данных в режиме реального времени и их быстрого отображения не только на служебном компьютере специалиста, но и на его мобильном персональном устройстве. Речь, в частности, идет о показателях гликемии по данным глюкометров, систем непрерывного мониторингирования глюкозы, других показателей лабораторных и ин-

струментальных исследований, дозе пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина. Данные могут быть собраны автоматически с помощью передающих информацию по Bluetooth миниатюрных модулей, смонтированных на шприц-ручках, глюкометрах, сенсорных мониторах, тонометрах, электронных браслетах и т.д. Следует подчеркнуть, что в настоящее время существуют шприц-ручки для введения инсулина, уже оснащенные миниатюрным радиопередатчиком, а также отдельные передающие модули, совместимые с широко используемыми традиционными шприц-ручками. Указанными возможностями обладает ряд глюкометров и систем непрерывного мониторингирования гликемии. Данные о дозах и времени введения инсулина, гликемии считываются автоматически и через установленные на мобильных устройствах (смартфонах) программы передаются по Интернету в общий портал, после чего становятся доступными специалисту. Кроме того, сама система способна сделать анализ клинической ситуации и предоставить врачу возможные варианты интерпретации тех или иных изменений параметров. Необходимо отметить, что работа по унификации технических требований в отношении персональных приборов для беспрепятственного и простого подключения к единой системе, а также по защите персональных данных продолжается.

### Терапия сахарного диабета с помощью цифровых технологий

Как было сказано ранее, помимо приложений, которые используются как дополнительные инструменты для достижения лучших результатов лечения, существуют цифровые технологии, напрямую включенные в терапевтический процесс, так называемая цифровая медицина. В качестве примера можно привести систему искусственной поджелудочной железы (APS) [5]. Для ее работы используются многоуровневые компоненты: система непрерывного мониторингирования гликемии, миниатюрный



процессор с передатчиком данных, облачное хранилище данных, удаленный сервер, осуществляющий математическую обработку большого объема информации, инсулиновая помпа, которые объединены по принципу закрытого контура (closed loop). Это позволяет управлять заболеванием (уровнем гликемии) без участия самого пациента – «показатели гликемии – обработка данных – решение – результат, фактически». В настоящее время APS не имеет разрешения для медицинского применения, так как находится на стадии клинических испытаний, однако доступны решения с меньшей степенью автономности, например система автоматического отключения подачи инсулина в инсулиновой помпе при гликемии ниже определенного уровня. Разрабатываются алгоритмы автоматического принятия решения о скорости инфузии инсулина без участия пациента, введения с помощью инсулиновой помпы глюкагона при гипогликемии и др.

### **Использование цифровых технологий в условиях пандемии COVID-19**

Вспышка коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19), вызванной SARS-CoV-2, выявила новые проблемы. Большинство экспертных организаций признали сахарный диабет существенным фактором риска тяжелого течения COVID-19 и повышения риска смерти [6]. Так, в США с 12 февраля по 28 марта 2020 г. на долю пациентов с COVID-19 и СД приходилось 11% от общего числа больных, более 24% госпитализаций и более 32% поступлений в отделения интенсивной терапии [7]. В настоящее время уже разработаны рекомендации по ведению пациентов с СД и COVID-19 [8], однако необходимы дополнительные данные для наиболее эффективного оказания помощи. Очевидно одно – гипергликемия и кетоз являются важными факторами риска при ассоциации COVID-19 с СД. Лечение СД 2 типа во время пандемии COVID-19 также сопряжено с дополнительными трудностями. Необходимость использования

средств индивидуальной защиты наряду с усилиями по минимизации возможных контактов с бессимптомными носителями коронавирусной инфекции создала проблемы для очного взаимодействия пациентов с медицинскими работниками. Барьером на пути быстрого перевода лечебно-консультативного процесса на дистанционные рельсы стали отсутствие нормативной базы, клинических рекомендаций, которые бы отражали все аспекты оказания медицинской помощи удаленно, недостаточность и неполнота результатов научных исследований в этой области. В то же время с марта 2020 г. в ряде медицинских центров был получен положительный опыт дистанционной организации помощи пациентам с СД, в частности в диабетологическом центре Северной Каролины (США). В марте 2020 г. служба по борьбе с диабетом преимущественно была переведена на виртуальную модель оказания медицинской помощи. Консультации для пациентов с COVID-19 и СД 2 типа проводили дистанционно. Данные за 15 недель свидетельствуют, что виртуальное обращение при лечении сахарного диабета в больнице целесообразно и может обеспечить результаты, аналогичные традиционному очному обращению. Сделано предположение, что дистанционный режим консультирования не ухудшает гликемический контроль и должен быть использован для минимизации риска инфицирования пациентов и врачей [9].

Сделанные выводы могут быть экстраполированы на работу с пациентами СД 2 типа в отсутствие пандемии. Дистанционное оказание помощи частично может решить проблему нехватки медицинских кадров, особенно в отдаленных районах.

### **Новые риски, связанные с сахарным диабетом 2 типа**

С начала пандемии особое внимание уделялось больным, имеющим риск неблагоприятного исхода. Первичный анализ данных

о смертности от инфекции свидетельствовал, что наибольшему риску подвержены пациенты старшей возрастной группы. Дальнейшие исследования показали, что смертность связана с возрастом не напрямую. В большей степени она зависела от индекса коморбидности. На ухудшение выживаемости влияло наличие артериальной гипертензии, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек. Особое место отводилось СД 2 типа. L. Zhu и соавт. проанализировали данные 7337 пациентов с и без СД и установили значительное превышение риска смерти у первых (7,8 vs 2,7%, отношение рисков – 1,49) [10]. Кроме того, пациентам с СД 2 типа требовалось более интенсивное вмешательство. Отмечена также связь между гликемическим контролем и исходом заболевания. S. Wang и соавт. выявили связь гипергликемии со значительным ухудшением прогноза у пациентов с COVID-19, но без СД 2 типа [11]. При поступлении в стационар у 45,6% больных зафиксирована гликемия натощак более 7,0 ммоль/л. В дальнейшем это стало независимым фактором риска смерти в период госпитализации. Аналогичные данные получены при анализе исходов пневмоний, вызванных вирусом гриппа H1N1 у пациентов с СД 2 типа, проведенном несколькими годами ранее [12, 13]. Тем не менее остается несколько нерешенных вопросов, в частности: является ли гипергликемия независимым фактором тяжелого течения COVID-19 per se, или же она один из маркеров тяжести инфекционного заболевания? В значительном количестве работ, проведенных в Китае, США и Италии [14–16], доказано, что СД 2 типа является вторым по значимости после сердечно-сосудистых заболеваний фактором риска летального исхода при COVID-19. Относительный риск смерти составил 7,3 и 10,5% соответственно. Необходимо отметить, что механизмы, отвечающие за неблагоприятный прогноз течения COVID-19 при СД 2 типа, требуют дальнейшего изучения.



## Новые ориентиры в медикаментозном лечении

Выбор стратегии ведения пациентов с СД 2 типа во время пандемии COVID-19 должен основываться на оценке возможного влияния того или иного класса препаратов на организм. Так, рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) [17], а также дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) [18] индентифицированы как возможные рецепторы для коронавируса, поэтому использование ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ДПП-4 рассматривалось как возможный фактор риска ухудшения прогноза.

Результаты более поздних ретроспективных исследований по применению ингибиторов АПФ [19] и сартанов [20] у больных с COVID-19 оказались более обнадеживающими.

В отношении ингибиторов ДПП-4 необходимо отметить следующее. ДПП-4, являясь трансмембранным гликопротеином 2, экспрессируется во многих клетках, включая иммунные клетки. ДПП-4 помимо разрушения циркулирующего глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) активирует Т-клетки, экспрессию CD86 (мембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, экспрессированный на антигенпредставляющих клетках) и NF- $\kappa$ B (универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла), способствуя тем самым развитию воспаления. Следовательно, ингибирование ДПП-4 способно увеличить риск инфицирования. Не до конца ясна роль модуляции ДПП-4 в компенсации опосредованных цитокинами острых респираторных осложнений COVID-19 [21]. Однако ингибиторы ДПП-4 не изменяют экспрессию АПФ-2 (линия диабетических мышей). На сегодняшний день вопрос о потенциальной роли ДПП-4 как функционального рецептора для коронавируса остается открытым.

Инсулин является безопасным выбором в большинстве случаев и может рассматриваться как

альтернатива для лиц с СД 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем. Не сообщалось о прямом воздействии инсулина на АПФ-2. Однако показано, что инсулинотерапия уменьшала почечную экспрессию дизинтегина и металлопротеиназы 17 (ADAM-17) у мышей Akita с диабетом [22]. В обычных условиях ADAM-17 расщепляет АПФ-2, тем самым инактивируя фермент. Таким образом, использование инсулина косвенно может увеличить число АПФ-2, однако, происходит ли это в пневмоцитах человека, пока неизвестно.

Из всех тиазолидиндионов данные получены только в отношении пиоглитазона. Препарат активирует АПФ-2 в чувствительных к инсулину тканях животных и снижает активность ADAM-17 в скелетных мышцах человека [23, 24].

Подобный эффект продемонстрировал лираглутид, аналог ГПП-1. Он увеличивал сердечную и легочную экспрессию АПФ-2 у крыс с СД 1 типа [25].

Подтверждена способность стимулирования активности АПФ-2 ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2. Ранее это рассматривалось как вероятный механизм ренопротекции данного класса препаратов [26].

Важно подчеркнуть, что относительно более старые классы сахароснижающих препаратов, такие как бигуаниды (метформин) и производные сульфонилмочевины (ПСМ), не взаимодействуют ни с АПФ-2, ни с ADAM-17, поэтому их применение может быть продолжено у пациентов с COVID-19.

Четким ориентиром в отношении лекарственной терапии являются клинические рекомендации по ведению пациентов с СД 2 типа в период COVID-19, разработанные группой экспертов Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии. При выборе препаратов прежде всего требуется оценка их потенциальных нежелательных эффектов. Так, для метформина это риск лактацидоза, для ингибиторов натрий-

глюкозного котранспортера 2 – кетоацидоза и дегидратации, для аналога ГПП-1 – гастроинтестинальных побочных реакций [27]. Эксперты Института эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова также рекомендуют учитывать особенности той или иной лекарственной группы сахароснижающих препаратов: при наличии гипогидратации прервать терапию глифлозинами, при нестабильной гемодинамике (дыхательная, сердечная, почечная недостаточность) также целесообразно прервать терапию глифлозинами (риск кетоацидоза, острой почечной недостаточности, дегидратации), метформин (риск лактатацидоза), глитазонами (задержка жидкости, ухудшение сердечной недостаточности) и препаратами сульфонилмочевины с высоким риском гипогликемий. К препаратам сульфонилмочевины, ассоциированным с высоким риском гипогликемий, относят глибенкламид, глипизид, глимепирид. Рекомендовано применение ингибиторов ДПП-4, за исключением саксаглиптина, аналогов ГПП-1 (дулаглутида, лираглутида, эксенатида, ликсисенатида) и гликлазида модифицированного высвобождения (МВ) [28]. Рекомендации по ведению пациентов с СД 2 типа и COVID-19, подготовленные международной группой экспертов в области эндокринологии и опубликованные в журнале Lancet 30 апреля 2020 г., основываются на соответствующих рекомендациях Американской диабетической ассоциации, Всемирной организации здравоохранения, а также актуальной информации, доступной в PubMed, мнению экспертов, а не на результатах рандомизированных исследований, что снижает уровень их доказательности и убедительности. Эти рекомендации комплементарны уже вышеречисленным российским национальным рекомендациям и содержат с некоторыми дополнениями те же позиции в отношении предосторожностей по группам препаратов [8].





Отдельно хотелось бы остановиться на наиболее используемой группе сахароснижающих препаратов в России – производных сульфонилмочевины. Согласно данным И.И. Дедова и соавт., в России 42,3% пациентов с СД 2 типа получают монотерапию ПСМ. Использующих комбинацию метформина и ПСМ абсолютное большинство – 92,58% [29]. В этой связи вопросы безопасности терапии ПСМ при COVID-19 весьма актуальны. Известно, что в целом класс ПСМ характеризуется (при достаточно сохранной массе  $\beta$ -клеток) высокой сахароснижающей эффективностью при невысокой стоимости лечения, что, несомненно, делает его привлекательным для широкого использования при лечении СД 2 типа как в России, так и во всем мире. Однако ПСМ нельзя рекомендовать для применения в ряде клинических ситуаций, прежде всего это высокий риск гипогликемий. Именно поэтому в рекомендациях по ведению больных СД 2 типа и COVID-19 данная группа препаратов указана как возможная для использования, но с ограничениями. В то же время особо выделен один представитель данного класса – гликлазид МВ как препарат с наименее выраженными неблагоприятными эффектами [28]. Низкий риск гипогликемий на фоне терапии гликлазидом МВ обуслов-

лен характером связывания его молекулы с рецептором сульфомочевины 1 на поверхности  $\beta$ -клетки. Отмечается, что диссоциация гликлазида из связи с рецептором происходит существенно легче, чем у других представителей данного класса, что влечет за собой снижение избыточной стимуляции секреции инсулина в кровотоке, риска гипогликемий, увеличения массы тела, нивелирование гиперинсулинемии. Кроме того, гликлазид восстанавливает физиологический профиль секреции инсулина [30], в связи с чем снижается нагрузка на  $\beta$ -клетки стимулирующим действием секретора, увеличивается период жизни функционирующих  $\beta$ -клеток. Антиоксидантное действие гликлазида, обусловленное наличием в структуре молекулы аминокислотного кольца, обеспечивает дополнительную протекцию  $\beta$ -клеток, чувствительных к проявлению оксидативного стресса [31].

В исследовании RAMADAN продемонстрирован существенно более низкий риск гипогликемий в группе гликлазида по сравнению с группами других ПСМ [32]. Результаты исследования EASYDia, а также более ранней наблюдательной программы DIAMOND позволили сделать вывод о высокой эффективности наряду с благоприятным профилем безопасности гликлазида [33, 34].

Указанные выше особенности гликлазида позволяют существенно увеличить время до перехода на заместительную терапию инсулином (до появления феномена вторичной неудачи) [35].

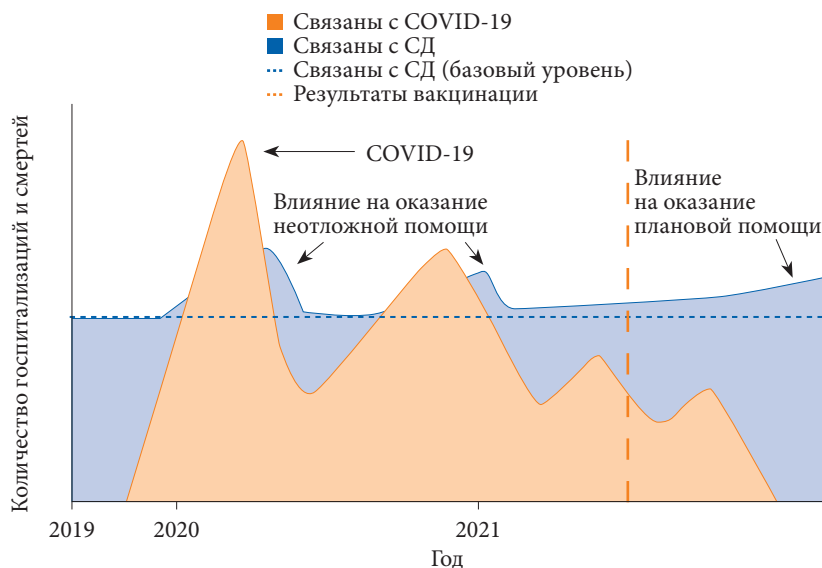
Кроме того, гликлазид МВ, молекула которого не содержит бензамидной группы, имеющей сродство с сердечной мышцей и сосудами, проявляет в 16 000 раз большую селективность в отношении рецепторов сульфомочевины 1 в клетках поджелудочной железы, не оказывая при этом влияния на миокард [36]. Селективно взаимодействуя с рецептором  $\beta$ -клеток, гликлазид в отличие от глибенкламида не нарушает процессы ишемического preconditionирования, то есть адаптацию миокарда к ишемии.

В исследованиях ADVANCE и ADVANCE ON доказано, что интенсивный гликемический контроль, основанный на гликлазиде МВ, оказывает выраженный ренопротективный эффект. Так, вследствие его применения относительный риск возникновения или ухудшения нефропатии снизился на 21%, риск развития микроальбуминурии – на 9% [37]. В исследовании Y.H. Lee и соавт. в группе гликлазида по сравнению с группой глимепирида продемонстрировано снижение вероятности достижения терминальной стадии хронической болезни почек на 76% [38]. Нейропротективное действие препарата отражено и в российских рекомендациях по лечению СД: гликлазид приоритетно показан для пациентов с СД и хронической болезнью почек для предотвращения прогрессирования последней.

Таким образом, место отдельных представителей ПСМ, несмотря на появление других классов сахароснижающих препаратов, остается неизменным.

## Перспективы организации медицинской помощи

Эпидемиологические ограничения по всему миру создают серьезные проблемы в оказании неотложной помощи нековидным боль-



COVID-19 и связанные с СД заболеваемость и смертность



# Контроль СД 2 типа с самого начала и на долгие годы



## Краткая инструкция по применению препарата Диабетон® МВ

**Состав\*** Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит: гликлазид – 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Показания к применению\*** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Способ применения и дозы\*** Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2–2 таблетки). Коррекция дозы для пациентов старше 65 лет и пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ 60 мг эквивалентна 2 таблеткам Диабетон® МВ 30 мг. Наличие насечки на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу как 30 мг, так и при необходимости 90 мг. У пациентов, относящихся к группе риска развития гипогликемии, рекомендуется использовать минимальную дозу (30 мг). **Комбинированный приём с другим гипогликемическим лекарственным средством:** Диабетон® МВ может применяться в сочетании с бигуанидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **Противопоказания\*** Повышенная чувствительность к гликлазиду, вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам; сахарный диабет типа 1; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или тяжелая печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); применение миконазола; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет. Не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Особые указания\*** При приеме производных сульфонилмочевины, в том числе и гликлазида, может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях – в тяжелой и продолжительной форме, требующей госпитализации и внутривенного введения раствора препарата Диабетон® МВ. Пациенту необходимо разъяснить важность соблюдения диеты, необходимость регулярных физических нагрузок и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые питаются регулярно (включая завтрак). Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами\*** 1) *Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии. Противопоказанные сочетания:* миконазол; *нерекомендуемые сочетания:* фенилбутазон, этанол; *сочетания, требующие осторожности:* другие сахароснижающие средства (инсулин, акарбоза, метформин, тиазолидинионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов ГПП-1), бета-адреноблокаторы, флуконазол, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл), блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы, сульфаниламиды, кларитромицин и нестероидные противовоспалительные препараты. 2) *Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови. Нерекомендуемые сочетания:* диалозол; *сочетания, требующие осторожности:* хлорпромазин в высоких дозах, глюкокортикостероиды и тетракозактид, ритодрин, сальбутамол, тербуталин, препараты зверобой продырявленного. 3) *Препараты, которые могут вызывать дисгликемию (изменение концентрации глюкозы в крови):* сочетания, требующие осторожности: фторхинолоны. 4) *Сочетания, требующие внимания:* антикоагулянты (например, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания\*** Беременность: рекомендуется заменить на инсулинотерапию или заранее – в случае планируемой беременности, или сразу после выявления беременности. **Период грудного вскармливания:** противопоказан. **Фертильность\*** Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами\* Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность, особенно в начале терапии. **Побочное действие\*** Гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор. **Реже:** сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макулопапулезная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) и в исключительных случаях лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). Гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза), гепатит (единичные случаи). При появлении холестатической желтухи необходимо прекратить терапию. Преходящие зрительные расстройства, особенно в начале терапии. Побочные эффекты, присущие производным сульфонилмочевины: эритроцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергический васкулит, гипонатриемия. Повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с развитием холестаза и желтухи) и гепатит, в отдельных случаях приводящие к жизнеугрожающей печеночной недостаточности. **Передозировка\*** В случае гипогликемической комы пациенту внутривенно вводят раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **Форма выпуска\*** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 14, 15 или 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости). **Производитель\*** «Лаборатории Сервье Индустри», Франция. ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия.

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



ным: многие запланированные консультации, процедуры и операции откладываются. В то же время некоторые пациенты могут не обращаться за неотложной медицинской помощью из-за опасений заражения COVID-19 или ограниченных возможностей стационаров, перепрофилированных для лечения инфицированных. Несвоевременность оказания неотложной медицинской помощи может привести к развитию более тяжелых состояний (например, сердечный приступ, инсульт, диа-

бетический кетоацидоз, гипергликемическая кома, гангрена).

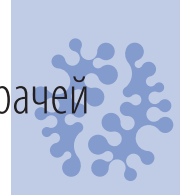
Такие перебои в оказании неотложной помощи при диабете могут повторяться после каждой волны COVID-19 (рисунок) [39]. Изменения в оказании плановой медицинской помощи также будут влиять на комплексное лечение диабета, включая метаболический контроль, управление сердечно-сосудистыми рисками. Это повлечет за собой отдаленную во времени волну заболеваемости и смертности (см. рисунок).

Масштабы волн COVID-19 и их влияние на неотложную или плановую помощь могут различаться в разных странах. В любом случае их необходимо контролировать (анализ данных и построение моделей прогноза). Одной из стратегий смягчения последствий снижения эффективности оказания плановой помощи пациентам с СД может быть адаптация к новому нормальному числу очных консультаций, в том числе с помощью виртуальных технологий и инновационных командных подходов к лечению. 🌐

## Литература

1. Rose K.J., Petrut C., L'Heveder R., de Sabata S. IDF Europe's position on mobile applications in diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019. Vol. 149. P. 39–46.
2. <https://attd.kenes.com>. Дата обращения 08.09.2020.
3. <https://www.wehealth-digitalmedicine.com/partnership-wehealth-aiscreenings>. Дата обращения 08.09.2020.
4. <https://www.fccsingapore.com/news/n/news/wehealth-digital-medicine-and-nucleus-dynamics-sign-partnership-in-the-field-of-diabetes.html>. Дата обращения 08.09.2020.
5. <https://openaps.org/>. Дата обращения 08.09.2020.
6. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 1708–1720.
7. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020. Vol. 69. № 13. P. 382–386.
8. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K. et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020. Vol. 8. № 6. P. 546–550.
9. Jones M.S., Goley A.L., Alexander B.E. et al. Inpatient transition to virtual care during COVID-19 pandemic // *Diabetes Tech. Therap.* Vol. 22. № 6.
10. Zhu L., She Z.-G., Cheng X. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes // *Cell Metab.* 2020. Vol. 31. № 6. P. 1068–1077.e3.
11. Wang S., Ma P., Zhang S. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study // *Diabetologia.* 2020. Vol. 63. № 10. P. 2102–2111.
12. Thompson D.L., Jungk J., Hancock E. et al. Risk factors for 2009 pandemic influenza A (H1N1)-related hospitalization and death among racial/ethnic groups in New Mexico // *Am. J. Public Health.* 2011. Vol. 101. № 9. P. 1776–1784.
13. <https://emedicine.medscape.com/article/1807048-overview>. Дата обращения 08.09.2020.
14. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* 2020. Vol. 323. № 13. P. 1239–1242.
15. Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? // *Lancet.* 2020. Vol. 395. № 10231. P. 1225–1228.
16. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area // *JAMA.* 2020. Vol. 323. № 20. P. 2052–2059.
17. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* 2020. Vol. 181. № 2. P. 271–280.e8.
18. Raj V.S., Mou H., Smits S.L. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC // *Nature.* 2013. Vol. 495. № 7440. P. 251–254.
19. Li J., Wang X., Chen J. et al. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5. № 7. P. 825–830.
20. Zhang P., Zhu L., Cai J. et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19 // *Circ. Res.* 2020. Vol. 126. № 12. P. 1671–1681.
21. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. Vol. 162. ID 108125.
22. Salem E.S.B., Grobe N., Elased K.M. Insulin treatment attenuates renal ADAM17 and ACE2 shedding in diabetic Akita mice // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2014. Vol. 306. № 6. P. F629–639.





23. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // Lancet Respir. Med. 2020. Vol. 8. № 4. P. e21.
24. Tripathy D., Daniele G., Fiorentino T.V. et al. Pioglitazone improves glucose metabolism and modulates skeletal muscle TIMP-3-TACE dyad in type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic study // Diabetologia. 2013. Vol. 56. № 10. P. 2153–2163.
25. Román-Pérez M., Outeiriño-Iglesias V., Moya C.M. et al. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats // Endocrinology. 2015. Vol. 156. № 10. P. 3559–3569.
26. Kawanami D., Matoba K., Takeda Y. et al. SGLT2 inhibitors as a therapeutic option for diabetic nephropathy // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18. № 5. P. 1083.
27. Эндокринопатии и COVID-19: неотложные состояния, их профилактика и лечение // [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/news2020/Institut%20Diabeta/COVID-19\\_enc2020-3.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/news2020/Institut%20Diabeta/COVID-19_enc2020-3.pdf). Дата обращения 08.09.2020.
28. Гринева Е.Н., Халимов Ю.Ш., Бабенко А.Ю. Рекомендации по ведению больных COVID-19 и эндокринными заболеваниями в период пандемии // <http://www.almazovcentre.ru/?p=62944>. Дата обращения 08.09.2020.
29. Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 144–159.
30. Gregorio F., Ambrosi F., Cristallini S. et al. Therapeutic concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic A- and B-cell function // Diabetes Res. Clin. Pract. 1992. Vol. 18. № 3. P. 197–206.
31. Ruiz M. Damicron (gliclazide) MR: the secretagogue with clinical benefits beyond insulin secretion // Medicographia. 2013. Vol. 35. № 1. P. 81–89.
32. Sifri S.A., Basiounny A., Ehtay A. et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial // Int. J. Clin. Pract. 2011. Vol. 65. № 11. P. 1132–1140.
33. Leiter L.A., Shestakova M.V., Satman I. Effectiveness of gliclazide MR 60 mg in the management of type 2 diabetes: analyses from the EASYDia trial // Diabetol. Metab. Syndr. 2018. Vol. 10. ID 30.
34. Шестакова М.В., Видулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 96–102.
35. Satoh J., Takahashi K., Takizawa Y. et al. Secondary sulphonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide // Diabetes Res. Clin. Pract. 2005. Vol. 70. № 3. P. 291–297.
36. Booth C.M., Tannock I.F. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence // Br. J. Cancer. 2014. Vol. 110. № 3. P. 551–555.
37. Zoungas S., Chalmers J., Neal B. et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. P. 1392–1406.
38. Lee Y.-H., Lee C.J., Lee H.S. et al. Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice // Diabetes Metab. 2015. Vol. 41. № 3. P. 208–215.
39. Vajaj H. The links between COVID-19 and diabetes, known and unknown. <https://www.medscape.com/viewarticle/929904>. Дата обращения 08.09.2020.

## COVID-19 Pandemic As the Trigger for Correction of the Approaches to Management Type 2 Diabetes

K.V. Ovsyannikov, PhD

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

Contact person: Konstantin V. Ovsyannikov, kvovsn@gmail.com

*Due to the development of digital technologies and their integration into all spheres of everyday and professional life, including healthcare, the analysis of the current digital solutions for doctors and patients, the discussion of the issues of scientific and clinical justification and regulatory regulation of their use became extremely important. Significant imbalance between the avalanche increase in technical capabilities and their slow implementation in routine clinical practice is becoming the challenge to the medical community.*

*The pandemic of the new COVID-19 virus infection associated with SARS-CoV-2, in addition to the obvious problems in the combination to the rapid spread and severe course of the disease, served as a trigger for the re-evaluation of the role of remote medical care, as well as re-estimation of the approaches to the selection of medications, in particular hypoglycemic and antihypertensive drugs, in terms of their possible impact on the course and prognosis of COVID-19 in patients with type 2 diabetes.*

**Key words:** COVID-19, digital technologies, telemedicine, type 2 diabetes, gliclazid MB



Российское общество  
акушеров-гинекологов



ФГБУ «НМИЦ АГП им.  
академика В.И. Кулакова»  
Минздрава России

# РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

## ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2020



**Владивосток**  
14-15 сентября



**Волгоград**  
15-16 октября



**Астрахань**  
19 октября



**Краснодар**  
22-23 октября



**Ижевск**  
29-30 октября



**Тула**  
13 ноября



**Киров**  
9 ноября



**Самара**  
19-20 ноября



**Белгород**  
27 ноября

Формат школ 2-го полугодия 2020 года будет зависеть от эпидемической ситуации в стране и конкретном регионе. Безусловно, мы надеемся на личную встречу, но если она окажется невозможной, мы увидимся с вами в онлайн-формате.

На школах РОАГ рассматриваются вопросы онкогинекологии, лечения бесплодия и гинекологических заболеваний, планирования и ведения беременности, в том числе при экстрагенитальной патологии, пренатальной диагностики и профилактики осложнений беременности, проблемы в неонатологии и педиатрии. В программу школ также включены психологические тренинги, на которых врачи учатся выстраивать бесконфликтную коммуникацию с пациентами и оказывать им помощь при перинатальной потере.

Отдельно стоит отметить блок, посвященный работе с клиническими рекомендациями. Он является отличительной особенностью школ РОАГ, так как эта тема не рассматривалась ранее подробно на других образовательных мероприятиях для медицинских специалистов. На школах же врачи получают квинтэссенцию полезной практической информации по работе с клиническими рекомендациями и могут задать уточняющие вопросы.

**Наши навыки, знания и технологии позволяют сделать образование врачей, занятых в сфере охраны репродуктивного здоровья, инновационным, интересным и разносторонним.**

**Ждем вас на школах РОАГ!**

Участие бесплатное,  
необходима регистрация.

**Организационные вопросы:**

Евгения Тен  
Тел.: +7 (929) 675-29-94  
E-mail: e.ten@ctogroup.ru

[WWW.ROAG-SCHOOL.RU](http://WWW.ROAG-SCHOOL.RU)



# УВЕРЕННОЕ ДВИЖЕНИЕ К ЦЕЛИ



Реклама



**Сопоставимое снижение HbA1c по сравнению с деглудек 100 ЕД/мл<sup>1\*</sup>**



**Меньший риск гипогликемии в любое время суток в период титрации и сопоставимый в поддерживающий период по сравнению с деглудек 100 ЕД/мл<sup>1\*\*</sup>**



**Сравнимая вариабельность глюкозы плазмы в течение суток при применении Туджео и деглудек 100 ЕД/мл<sup>1\*</sup>**

Только для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

\* - у пациентов с СД 2 типа на фоне применения ПССП с или без агПП-1 и не получавших ранее инсулинотерапию через 24 недели

\*\* - у пациентов с СД 2 типа на фоне применения ПССП с или без агПП-1 и не получавших ранее инсулинотерапию

ПССП - пероральные сахароснижающие препараты  
аГПП-1 - агонисты глюкозоподобного пептида-1

1. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):2147-2154.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения Туджео SoloStar®.**

Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штампы K1 2), и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео SoloStar® – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) – 2,70 мг, цинка хлорид-0,19 мг (соответствует 0,09 мг цинка), глицерол (85%) 20 мг, натрия гидроксида до pH 4,0, хлористоводородная кислота до pH 4,0, вода для инъекций – до 1,0 мл. Показание к применению: сахарный диабет у пациентов 6 лет и старше, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: препарат Туджео SoloStar® следует вводить подкожно 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедер, чередуя места инъекции. Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и только под медицинским наблюдением. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео SoloStar® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином и разводить; он не предназначен для внутривенного введения и для введения с помощью инсулиновой помпы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео SoloStar® после первого применения – 4 недели. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгин или к любому из вспомогательных веществ препарата; возраст до 6 лет. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** У пациентов с нарушением функции почек, тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может быть уменьшена. При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови. Если инсулин был заморожен, его использовать нельзя, а шприц-ручку следует утилизировать. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Лекарственные средства, которые могут увеличить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССП, ингибиторы АПФ, салицилаты, дизопирамид: фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропранолол, сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметики, глюкогон, изолизид, производные фенотизина, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, эстрогены и гестагены, ингибиторы протеза и атипичные нейролептики. При применении пiogлитазона в комбинации с инсулином сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов с риском развития сердечной недостаточности. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению препарата Туджео SoloStar® у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео SoloStar® при беременности. Побочные действия: гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекций может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. Другие нечастые, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни гипогликемии. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются путем приема внутрь быстро усваиваемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением глюкогона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Фармакокатегория/специальная группа: гипогликемическое средство - аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE04. Срок годности: 2,5 года. **ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА**





# метформин Сиофор®

500 МГ · 850 МГ · 1000 МГ

**В моно- и комбинированной терапии  
сахарного диабета 2 типа  
у взрослых и детей с 10 лет<sup>1</sup>**

**Не стимулирует секрецию  
инсулина и не приводит  
к гипогликемии<sup>1\*</sup>**

**Благоприятно воздействует  
на липидный обмен<sup>1</sup>**



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

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов Сиофор® 500 ПН013673/01-010419, Сиофор® 850 ПН013674/01-300719, Сиофор® 1000 ЛС-002180-040919.

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

\* В монотерапии

Ключом к решению проблемы сахарного диабета 2 типа является комплексное лечение, включающее в себя диету, физическую активность и прием лекарственных препаратов. Сиофор® является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа. Он действует на уровне периферических тканей, улучшая чувствительность к инсулину. Сиофор® не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии. Он также благоприятно воздействует на липидный обмен, снижая уровень холестерина и триглицеридов в крови. Сиофор® является препаратом выбора для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет. Он может использоваться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Сиофор® выпускается в трех дозировках: 500 мг, 850 мг и 1000 мг. Выбор дозировки зависит от тяжести заболевания и индивидуальных особенностей пациента. Сиофор® является эффективным и безопасным препаратом для лечения сахарного диабета 2 типа. Он помогает улучшить контроль уровня глюкозы в крови и снизить риск осложнений. Сиофор® является препаратом выбора для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет.

**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**  
000 «Берлин-Хеми А. Менарини»  
123117, Москва, Пресненский район, д. 10,  
БЦ «Базис на Таганской», этаж 5  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01  
http://www.berlin-chem.ru

Реклама  
RU-300-01-2020, в 2-м издании, 01.2020