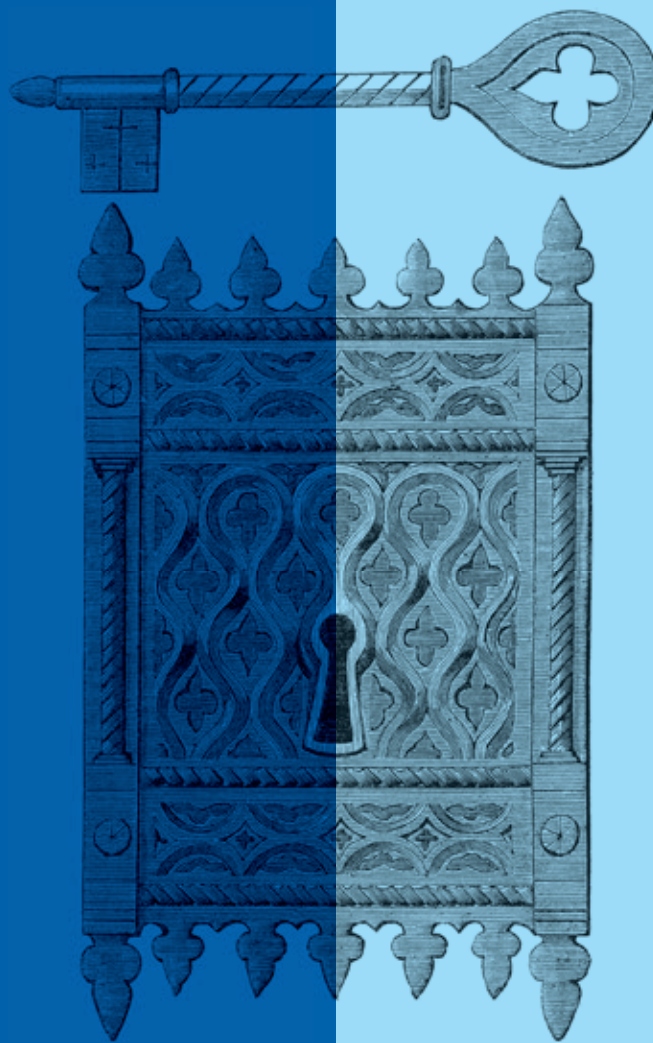


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **5** ТОМ 17
2021



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №1

Обоснованность применения фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида на старте инсулинотерапии

10

Возможности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

16

Роль коррекции прогестерон-дефицитных состояний в профилактике развития и лечении патологии молочной железы

44



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Member National
Cardiac Society



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)

Реклама

22–24 АПРЕЛЯ 2021 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

WWW.SCARDIO.RU

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 5.
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. 2021.
Volume 17. Issue 5.
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-Петербурге)
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-Петербурге)
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, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
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, G.Ye. IVANOVA,
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,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
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, G.I. KOPEYKO,
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. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

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 Н. РАМОС, 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, M.A. FROLOV

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 N. RAMOS, 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.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

Инсулинорезистентность как связующее звено между сахарным диабетом, ожирением, дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями 6

Обзор

Н.А. ДЕМИДОВ
Старт инъекционной терапии с фиксированной комбинации аналога базального инсулина и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 как новая возможность достижения целей терапии сахарного диабета 2 типа 10

С.А. МАРТЫНОВ, М.Ш. ШАМХАЛОВА
Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 16

Лекции для врачей

Е.В. БИРЮКОВА, С.В. ПОДАЧИНА
Сахарный диабет 2 типа: о чем должен быть осведомлен клиницист 24

Медицинский форум

Актуальность результатов международного наблюдательного клинического исследования ADVANCE: 20 лет спустя 36

Прогестероновая защита молочной железы 44

Contents

People. Events. Dates

Insulin Resistance as a Link Between Diabetes, Obesity, Dyslipidemia and Cardiovascular Diseases

Review

N.A. DEMIDOV
The Start of Injectable Therapy with a Fixed Ratio Combination of Analog Basal Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist as a New Opportunity in Achieving the Goals of Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus

S.A. MARTYNOV, M.Sh. SHAMKHALOVA
Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Preventing of Renal Impairment Progression in Patients with Type 2 Diabetes

Clinical Lectures

E.V. BIRYUKOVA, S.V. PODACHINA
Type 2 Diabetes: What a Clinician Should Know

Medical Forum

The Relevance of the Results of the International Observational Clinical Trial ADVANCE: 20 Years Later

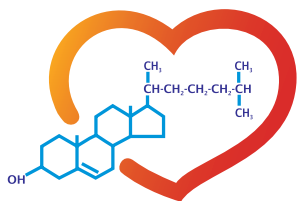
Progesterone Protection of the Mammary Gland

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе

12-й Санкт-Петербургской школы (с международным участием) по диагностике и лечению атеросклероза,

которая пройдет **19–20 марта 2021 года в Санкт-Петербурге**



19–20/03/2021

Санкт-Петербург

Организационный комитет:

ООО «Семинары,
Конференции
и Форумы»

Телефоны:

+7-812-943-36-62

+7-812-339-89-70

e-mail:

conference@scaf-spb.ru

сайт:

www.scaf-spb.ru

Подробную
информацию
об условиях участия
в школе и регистрации
вы можете найти
на сайте

www.scaf-spb.ru

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Национальное общество по изучению атеросклероза
- Российское кардиологическое общество
- Санкт-Петербургское отделение Национального общества по изучению атеросклероза
- Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины
- Институт профессиональной переподготовки ММЦ «СОГАЗ»
- ООО «Семинары, Конференции и Форумы»

ТЕМАТИКА ШКОЛЫ

РАЗДЕЛ 1

Хроническая ИБС и острый коронарный синдром как клинические осложнения атеросклероза. Атеротромбоз и антитромботическая терапия. Нарушения сердечного ритма и атеросклероз. Современные парадигмы первичной и вторичной профилактики коронарной болезни сердца. Фармакологические возможности лечения коронарного атеросклероза и хронической сердечной недостаточности.

РАЗДЕЛ 2

Семейные гиперхолестеринемии. Регистр семейных дислипидемий в Российской Федерации. Гиполипидемические лекарственные средства последнего поколения. Модифицированные целевые уровни ХС ЛНП в свете обновленной стратификации риска. Экстремальный сердечно-сосудистый риск. Комбинированная антиатерогенная и гиполипидемическая терапия.

РАЗДЕЛ 3

Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Ранняя профилактика инсульта. Атеросклероз и сопутствующие заболевания печени, почек и эндокринной системы. Метаболический синдром: рациональное соотношение медикаментозной терапии и здорового образа жизни.

РАЗДЕЛ 4

Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая дислипидемия. Эффективность антидиабетических препаратов у пациентов с риском развития и прогрессирования атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания.

РАЗДЕЛ 5

Обсуждение европейских рекомендаций 2019 года и российских рекомендаций 2020 года по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Роль фиксированных лекарственных комбинаций в эффективной коррекции атерогенных дислипидемий и артериальной гипертензии.

Темы для дискуссии

- Роль фиксированных лекарственных комбинаций в эффективной коррекции атерогенных дислипидемий и артериальной гипертензии.
- Атеросклероз периферических артерий – согласованные и несогласованные позиции.



Инсулинорезистентность как связующее звено между сахарным диабетом, ожирением, дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Всемирный конгресс по инсулинорезистентности, диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям – ежегодное мероприятие, основной целью которого является объединение усилий клинических и фундаментальных исследователей, а также врачей для разработки принципов и стратегий управления указанными состояниями на основании последних научных данных. 18-й по счету конгресс состоялся в начале декабря 2020 г. в Лос-Анджелесе (Калифорния, США). Более подробно о нем – в обзоре, подготовленном Е.Н. Дудинской, к.м.н., заведующей лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, и Л.В. Мачехиной, к.м.н., научным сотрудником лаборатории возрастных метаболических эндокринных нарушений.

Введение

Нарушения обмена веществ и связанные с ними состояния, такие как избыточная масса тела и ожирение, предиабет и сахарный диабет (СД) 2 типа, находятся под пристальным вниманием исследователей и клиницистов. Причины этого – возрастание распространенности и высокий риск развития на их фоне серьезных осложнений.

Основными патогенетическими факторами указанных метаболических нарушений являются снижение окислительного метаболизма, митохондриальная дисфункция и инсулинорезистентность¹.

В настоящее время встречаемость инсулинорезистентности среди взрослого населения варьируется от 15,5 до 46,5%².

Снижение клеточного ответа на нормальный уровень инсулина – значимый предиктор развития СД 2 типа. В начале развития патологии β-клетки

островков Лангерганса секретуют избыточное количество инсулина в качестве компенсаторного механизма для поддержания эугликемии. При прогрессировании гиперинсулинемии происходит декомпенсация и смещение равновесия в сторону патологической инсулинорезистентности. Наиболее значимым признано снижение чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей. Жировая ткань и в норме, и при СД 2 типа характеризуется минимальной инсулинорезистентностью, печеночная – средней, мышечная ткань – максимальной. Именно поэтому при истощении секреторной функции β-клеток поджелудочной железы сначала снижается функция захвата глюкозы мышцами, затем страдает гликоген-синтетическая функция печени и уже в последнюю очередь угнетается липолитическая функция жировой ткани.

Инсулинорезистентность печеночной ткани ассоциируется со снижением эффективности сигнальных путей инсулина. Этому противоречат данные о продолжении липогенеза в печени. Детальное изучение указанных механизмов продолжается³.

Всемирный конгресс по инсулинорезистентности, диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям – 2020

Общие данные

Всемирный конгресс по инсулинорезистентности, диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (World Congress Insulin Resistance Diabetes Cardiovascular Disease) – одно из главных научных событий фундаментальной и клинической медицины.

В 18-й раз конгресс состоялся 3–5 декабря 2020 г. Мероприятие проходило в онлайн-формате. В его работе приняло участие более 10 000 делегатов из США, Европы, Южной Америки и Азии.

¹ Wang C.H., Wei Y.H. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca²⁺ homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes // J. Biomed. Sci. 2017. Vol. 24. № 1. P. 70.

² McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome // Clin. Dermatol. 2018. Vol. 36. № 1. P. 14–20.

³ Fahed M., Jaoudeh A.M.G., Merhi S. et al. Evaluation of risk factors for insulin resistance: a cross sectional study among employees at a private university in Lebanon // BMC Endocr. Disord. 2020. Vol. 20. № 1. P. 85.



Здравоохранение сегодня

Диапазон обсуждаемых тем был очень широким. Помимо традиционных вопросов взаимного влияния инсулинорезистентности, ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний обсуждалась роль липотоксичности в патофизиологии последних, связь жировой болезни печени с диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рассмотрены также возможности некоторых инновационных сахароснижающих препаратов, в частности агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2, не только в лечении диабета, но и в коррекции инсулинорезистентности, осложнений СД 2 типа, перспективы применения ингибиторов PCSK9 для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Наиболее обсуждаемые темы в рамках инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа

Наибольший интерес аудитории вызвали такие темы, как роль клиренса инсулина в патогенезе СД 2 типа, роль сигнального пути церамидов, диацилглицеридов и ацетил-коэнзима А в патогенезе и профилактике инсулинорезистентности, а также связь инсулинорезистентности с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и неалкогольной жировой болезни печени.

Роль клиренса инсулина в патогенезе сахарного диабета 2 типа. Механизм клиренса инсулина, функционирование инсулиназы и их роль в развитии инсулинорезистентности являются наиболее дискуссионными вопросами. Еще в работах профессора Р. Тернера (R. Turner) было показано, что более 50% инсулина, секретиру-

емого в портальную вену, подвергается деградации в печени и никогда не попадает в системный кровоток. В докладе Р. Бергмана (R. Bergman) «Важная роль сниженного клиренса инсулина в патогенезе сахарного диабета 2 типа: гипотеза и экспериментальное подтверждение» («Important role of reduced insulin clearance in pathogenesis of type 2 diabetes: hypothesis and experimental confirmation») отмечено, что при инсулинорезистентности снижается клиренс инсулина. Как следствие, большие фракции инсулина попадают в системный кровоток. Установлено также, что клиренс инсулина в печени и таковой в периферическом кровотоке регулируются независимо. Снижение клиренса инсулина ассоциируется с увеличением риска развития СД 2 типа. На основании представленных данных сделан вывод о независимом влиянии сниженного клиренса инсулина на возникновение нарушений углеводного обмена.

Связь концентрации церамидов в плазме с висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа. На сессии, посвященной точкам приложения при лечении инсулинорезистентности, прозвучал доклад профессора П. Шерера (P. Scherer) «Церамидный путь как мишень для сенсibilизации к инсулину» («The ceramide pathway as a target for insulin sensitization»), в котором детально были рассмотрены биохимические процессы, происходящие с участием церамидов, и их роль в регулировании углеводного обмена. Одними из основных функций церамидов являются снижение обратного захвата глюкозы, а также увеличение утилизации и депонирования жирных кис-

лот. В эксперименте на мышинных моделях установлено, что выключение одного из сигнальных путей церамидов увеличивает инсулинорезистентность, но не приводит к активации внутрипеченочного сигнального пути инсулина. Кроме того, определена ключевая роль плазматических мембранных белков sn-1,2-диацилглицеридов в медиации липид-индуцированной печеночной инсулинорезистентности. Печеночная протеинкиназа признана необходимым и достаточным элементом в управлении процессами печеночной инсулинорезистентности.

Необходимо отметить, что сначала была доказана связь диацилглицеридов и церамидов с развитием инсулинорезистентности в скелетных мышцах, затем выдвинута гипотеза об их участии в развитии инсулинорезистентности в печени. В настоящее время это наиболее изученные потенциальные медиаторы липид-индуцированной инсулинорезистентности в печени. Однако роль диацилглицеридов и церамидов в печеночной инсулинорезистентности может оказаться более сложной, что требует подробного описания, в том числе с генетической и фармакологической точек зрения⁴.

В одном из последних липидомных исследований с участием больных ожирением выявлена сильная связь между концентрацией церамидов в печени и значениями индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR)⁵. Более детальное экспериментальное исследование показало, что уровень печеночных церамидов коррелирует с печеночной инсулинорезистентностью у нескольких моделей грызунов.

⁴ Petersen M.C., Shulman G.I. Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance // Trends Pharmacol. Sci. 2017. Vol. 38. № 7. P. 649–665.

⁵ Luukkonen P.K., Zhou Y., Sädevirta S. et al. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2016. Vol. 64. № 5. P. 1167–1175.



Здравоохранение сегодня

У мышей с печеночно-специфической сверхэкспрессией 2-диацилглицеридов печеночная инсулинорезистентность манифестировала на фоне повышенного общего содержания печеночных церамидов, диацилглицеридов и триацилглицеридов⁶. У крыс линии Wistar, получавших пищу с высоким содержанием жиров в течение пяти недель, одновременно с увеличением концентрации печеночных церамидов и диацилглицеридов повысилось значение НОМА-IR⁷.

Инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени. В рамках симпозиума о механизмах развития инсулинорезистентности при различных метаболических и сосудистых нарушениях состоялось выступление К. Мантзороса (Ch. Mantzoros) и Д. Михаилидиса (D. Mikhailidis). В их докладе «Инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени/неалкогольный стеатогепатит и риск сердечно-сосудистых заболеваний» («Insulin resistance, NAFLD/NASH and CVD risk») отдельно были рассмотрены механизмы инсулинорезистентности при ишемической болезни сердца. В частности, указывалось, что снижение метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре, качества мышечных волокон и доставки инсулина в периферические ткани связано с увеличением вазоконстрикции, эндотелиальной

дисфункцией и сосудистой гипертрофией.

Согласно последним данным, патогенез неалкогольной жировой болезни печени многофакторнален и включает генетические изменения, инсулинорезистентность, дислипидемию. Сердечно-сосудистый риск предложено рассматривать не только как результат течения неалкогольной жировой болезни печени, но и как результат кластера факторов риска (метаболический синдром, дислипидемия, инсулинорезистентность, центральное ожирение или наличие абнормального внутри- и околоорганного распределения жира).

Патогенетическое лечение неалкогольной жировой болезни печени в первую очередь должно быть направлено на улучшение показателей липидного профиля и уменьшение избыточной жировой ткани во внутренних органах, а не только в печени.

Подходы к коррекции инсулинорезистентности. На секциях, посвященных управлению ожирением и сахарным диабетом, обсуждались подходы к коррекции инсулинорезистентного состояния. Особое внимание было уделено агонистам рецептора глюкагоноподобного пептида 1. В частности, сообщалось о способности семаглутида снижать массу тела у пациентов с ожирением⁸. Установлено также уменьшение степени инсулинорезистентности вследствие изменения (снижения общей и жировой

массы) и, соответственно, снижения потребления энергии.

Эксперты отметили, что на сегодняшний день, несмотря на широкий спектр терапевтических опций и активный поиск альтернативных молекул, ощущается дефицит препаратов, влияющих непосредственно на инсулинорезистентность⁹.

Заключение

Инсулинорезистентность является основой патогенеза многих метаболических нарушений и состояний. Кроме того, она усугубляет течение хронических заболеваний и ускоряет развитие их осложнений. Поэтому инсулинорезистентность может представлять потенциальную мишень для терапевтических вмешательств. Истинные инсулинорезистенттеры на территории РФ не применяются, а основной механизм действия метформина направлен на ингибирование продукции глюкозы печенью.

В связи со сказанным научный интерес может представлять новый сахароснижающий препарат Субетта. Он способен влиять на инсулиновый рецептор и повышать чувствительность тканей к инсулину (на 43%), что сопровождается активацией метаболизма инсулин-зависимой глюкозы¹⁰. При использовании в качестве второго компонента комплексной сахароснижающей терапии Субетта обеспечивает дополнительное снижение гликированного гемоглобина на 0,6%¹¹. ☼

⁶ Jornayvaz F.R., Birkenfeld A.L., Jurczak M.J. et al. Hepatic insulin resistance in mice with hepatic overexpression of diacylglycerol acyltransferase 2 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. № 14. P. 5748–5752.

⁷ Kurek K., Piotrowska D.M., Wiesiolek-Kurek P. et al. Inhibition of ceramide de novo synthesis reduces liver lipid accumulation in rats with nonalcoholic fatty liver disease // Liver Int. 2014. Vol. 34. № 7. P. 1074–1083.

⁸ Schneider D., Taddei-Allen P., Dougherty T. The importance of patient-reported outcomes in type 2 diabetes: insight from the PIONEER program with oral semaglutide // Am. J. Manag. Care. 2020. Vol. 26. № 16. Suppl. P. S356–S367.

⁹ Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У. и др. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12. № 4. С. 91–97.

¹⁰ Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 4. С. 454–456.

¹¹ Мкртумян А.М. Наблюдательная программа ВИТА: оценка эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа у амбулаторных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 2. С. 12–17.



В терапии сахарного диабета с **Субеттой** возможно больше!



Реклама

Добавление Субетты в комбинированную терапию сахарного диабета 2 типа способствует:

- повышению чувствительности тканей к инсулину (активирует рецептор инсулина, увеличивает захват глюкозы миоцитами) [1,2]
- дополнительному снижению HbA1c от 0,4% до 1,1 % в зависимости от исходного уровня гликемии [2]
- улучшению контроля гликемии: доля пациентов, достигших ответа на терапию по международным критериям, составляет 71,37%* [2]

Субетта – комбинированный лекарственный препарат гипогликемического действия с эндотелиопротективными свойствами [1]

1. Инструкция по медицинскому применению препарата – ЛП-Н (000028) – (РГ – RU) – от 18.12.2019

2. Мкртумян А.М. Наблюдательная программа ВИТА: оценка эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа у амбулаторных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. No 2. С. 12–17. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-2-12-17

*Доля пациентов, у которых уровень HbA1c снизился на 0,3% и более через три месяца комплексной терапии (с добавлением препарата Субетта), составила 71,37%. Согласно международным данным, снижение HbA1c на 0,3% и более свидетельствует о положительном ответе на терапию. Исследования: 1)Kim H.J., Jung T.S., Jung J.H. et al. Improvement of glycemic control after re-emphasis of lifestyle modification in type 2 diabetic patients reluctant to additional medication // Yonsei Med. J. 2013. Vol. 54. No 2. P. 345–351. 2)Bloomgarden Z. Beyond HbA1c // J. Diabetes. 2017. Vol. 9. No 12. P. 1052–1053. 3)Chehregosha H., Khamseh M.E., Malek M. et al. A view beyond HbA1c: role of continuous glucose monitoring // Diabetes Ther. 2019. Vol. 10. No 3. P. 853–863

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»
127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9 | Тел./факс: 8 (495) 684 43 33
Информация для специалистов здравоохранения



www.materiamedica.ru



Старт инъекционной терапии с фиксированной комбинации аналога базального инсулина и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 как новая возможность достижения целей терапии сахарного диабета 2 типа

Н.А. Демидов, к.м.н.

Адрес для переписки: Николай Александрович Демидов, nicolay13@mail.ru

Для цитирования: Демидов Н.А. Старт инъекционной терапии с фиксированной комбинации аналога базального инсулина и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 как новая возможность достижения целей терапии сахарного диабета 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 5. С. 10–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-5-10-14

Неотъемлемой характеристикой сахарного диабета (СД) 2 типа является прогрессирующий характер течения. Как следствие, с увеличением продолжительности заболевания возникает необходимость в интенсификации сахароснижающей терапии для достижения и удержания целевой гликемии. Однако существенная доля пациентов с СД 2 типа не достигает целей лечения даже при применении самых эффективных опций: инсулинотерапии и агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). В ряде исследований, в том числе в условиях реальной клинической практики, продемонстрировано преимущество концепции одномоментной инициации терапии базальным инсулином и арГПП-1 перед последовательным назначением указанных препаратов.

В статье представлен обзор исследований эффективности и безопасности комбинации базального инсулина и арГПП-1, а также исследований фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида на старте инсулинотерапии.

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

Сахарный диабет (СД) 2 типа представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарастанием гипергликемии и необходимостью постепенной интенсификации терапии для достижения и поддержания гликемического контроля [1, 2].

Несмотря на все большее распространение инновационных опций, широкое применение комбинаций различных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) и/или инъекционных сахароснижающих

препаратов, у существенной части пациентов не удается достичь целевых значений гликемического контроля. Так, в ряде исследований, проведенных в Европе и США, показано, что уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) 7% и менее достигается в 60–70% случаев [3, 4]. Согласно результатам международного многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования IDMP5, проводившегося с 2005 по 2017 г. в развивающихся странах, лишь у 30–38% больных удается достичь уровня HbA1c

менее 7%. Доля пациентов с уровнем HbA1c менее 7% на инсулинотерапии составляет менее 30% [5]. Аналогичная ситуация отмечается и в России [6]. В опубликованном в 2020 г. анализе динамического мониторинга качества контроля углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа отмечено, что при наличии явных положительных тенденций по сравнению с данными 2005–2010 гг. целевого уровня HbA1c в среднем достигают 24,7% [7]. Одной из причин сложившейся ситуации является терапевтическая инерция, то есть отсутствие интенсификации лечения при недостижении целей гликемического контроля [5]. При анализе базы данных исследований реальной клинической практики британские ученые установили, что у пациентов с СД 2 типа неудовлетворительный контроль гликемии в среднем сохранялся на протяжении семи лет до интенсификации терапии ПССП или инсулином [8, 9]. На момент интенсификации лечения среднее значение HbA1c составило 9,7%. Согласно результатам исследования IDMP5, в реальной клинической практике время до начала лечения инсулином после постановки диагноза варьировалось от 8,5 до 10 лет [5]. В то же время установлено, что отсрочка с интенсификацией терапии повышает риск развития поздних осложнений СД 2 типа и, как следствие, расход ресурсов здравоохранения [10, 11].



Анализ данных, проведенный К. Khunti и соавт., свидетельствует, что у пациентов с уровнем HbA1c 7% и более через 5,3 года существенно повышался риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда на 67%, инсульта на 51%, сердечной недостаточности на 64% и композитного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 62% [12].

Как показал анализ британской базы данных CPRD, у большинства пациентов с уровнем HbA1c 9% и более, не достигших целей терапии на фоне применения ПССП, интенсификация терапии с применением только базального инсулина или агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) чаще всего не приводила к целевым результатам [13]. Кумулятивная вероятность достижения уровня HbA1c менее 7% в течение шести месяцев составила 13% при старте инъекционной терапии с арГПП-1 (n = 5583) и 10% при старте с базального инсулина (n = 5606). Анализ британской базы данных THIN также продемонстрировал низкую вероятность (менее 35%) достижения уровня HbA1c менее 7,5% у взрослых больных СД 2 типа, переведенных с ПССП на терапию предварительно смешанными инсулинами [14].

Изложенные данные обуславливают актуальность поиска новых решений в управлении СД 2 типа, позволяющих достигать целевых значений гликемии у большей доли пациентов.

В связи со сказанным выше особый интерес представляют результаты работы М.Н. Jensen и соавт. [15]. Ученые пытались выявить наиболее оптимальную комбинацию сахароснижающих препаратов, сравнивая риски развития серьезных сердечно-сосудистых событий, тяжелой гипогликемии и смерти от всех причин. Оценивались такие широко используемые схемы терапии, как метформин (МЕТ) с производными сульфонилмочевины (ПСМ), метформин с ингибитором дипептидилпептидазы 4 (идППП-4), метформин с ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 (инГЛТ-2), метформин с арГПП-1, метформин с базальным инсули-

ном (БИ), метформин в сочетании с идППП-4 и ПСМ, а также с инГЛТ-2 и арГПП-1 и с арГПП-1 и базальным инсулином.

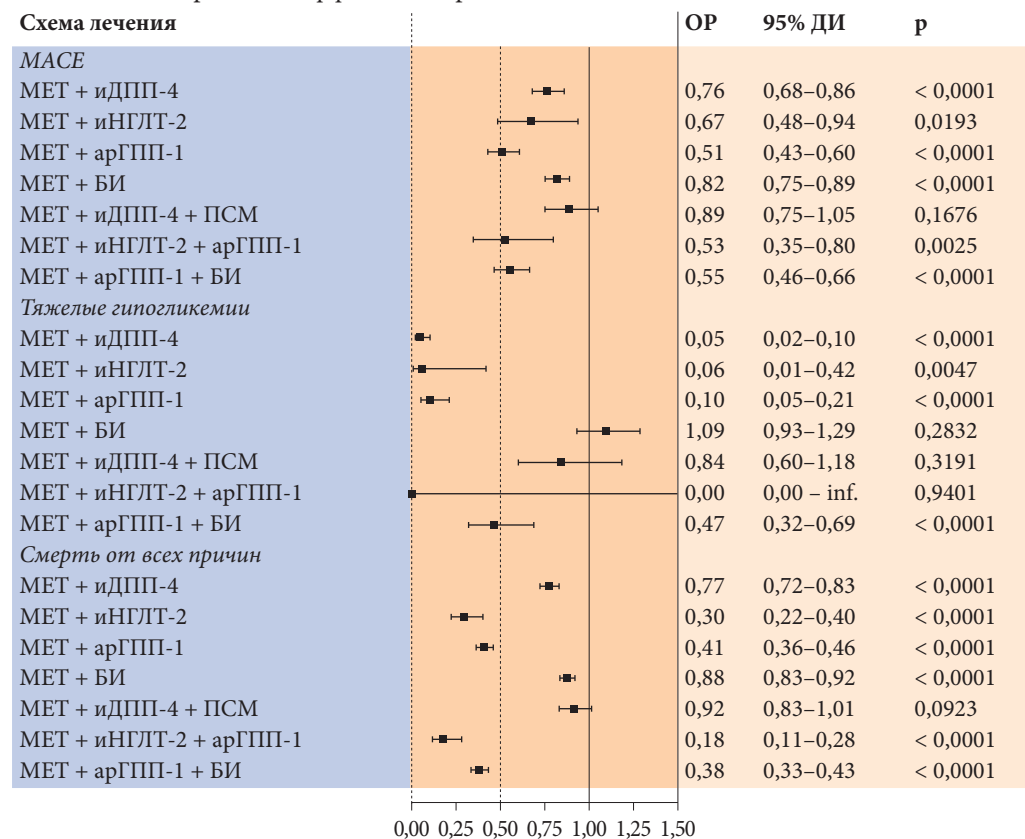
В отношении опций, включающих базальный инсулин, установлено преимущество комбинации «метформин + арГПП-1 + базальный инсулин» перед комбинацией «метформин + базальный инсулин» по всем трем параметрам (рис. 1) [15]. Необходимо отметить, что в качестве референс-терапии была выбрана комбинация «метформин + ПСМ».

За последние годы накопилась значительная доказательная база о превосходстве одномоментного старта с двух и более сахароснижающих препаратов над последовательным добавлением терапевтических опций. Это касается и различных вариантов комбинаций ПССП (метформина и инГЛТ-2, инГЛТ-2 и идППП-4, метформина и идППП-4) [16–18].

Так, в исследовании VERIFY сравнивали долгосрочные эффекты

инициации лечения сразу с комбинации метформина и вилдаглиптина и только с метформина. При применении ранней комбинированной сахароснижающей терапии риск утраты гликемического контроля снижался на 50% [18].

В 2020 г. были опубликованы результаты работы X.V. Peng и соавт. [19]. Ученые проанализировали американскую базу данных REACHnet с целью оценки эффективности различных вариантов интенсификации терапии у пациентов с СД 2 типа, которые не смогли достичь целевого уровня HbA1c при использовании ПССП. Пациенты были разделены на три когорты: первая – одномоментно стартовавшие с терапии базальным инсулином и арГПП-1, вторая – сначала применявшие базальный инсулин, к которому был добавлен арГПП-1 на срок 90 дней, третья – начавшие получать базальный инсулин, а потом, спустя 90 дней, еще и арГПП-1. Вероятность достижения уровня HbA1c менее 7% через 12 месяцев была наибольшей



Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 1. Скорректированное отношение рисков для двойных или тройных комбинаций сахароснижающих препаратов

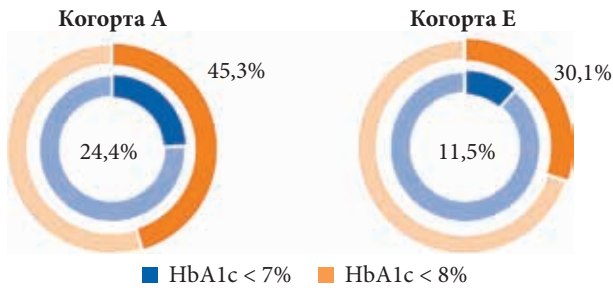


Рис. 2. Количество пациентов, достигших HbA1c менее 7 или менее 8%, через шесть месяцев терапии в условиях рутинной клинической практики в США

в первой когорте – 33,4%. Во второй когорте данный показатель составил 24,5%. Наименьшим он оказался в третьей когорте – 20,9%. Статистически значимая разница обнаружена между первой и третьей когортами ($p = 0,0186$). Среднее наблюдаемое снижение значений уровня HbA1c за 12 месяцев было наибольшим в первой когорте ($-1,7 \pm 2,2\%$), далее во второй ($-1,5 \pm 2,5\%$) и третьей ($-1,3 \pm 2,4\%$).

В определенной степени продолжением идеологии данного исследования был ретроспективный анализ данных рутинной клинической практики, проведенный J. Rosenstock и соавт. [20]. Согласно полученным результатам, одновременная инициация лечения с базального инсулина и арГПП-1 превосходила по эффективности последовательное добавление данных опций. Первоначально для проведения анализа были отобраны 6 млн записей о пациентах с исходным уровнем HbA1c более 9%, которые стартовали с базального инсулина и арГПП-1 в любой последовательности. В качестве иссле-

дуемого был выбран период с января 2011 г. по июнь 2017 г. Далее были отобраны 6,5 тыс. анкет с достаточно полными записями, которые и были включены в анализ. В зависимости от количества дней между стартом с базального инсулина и стартом с арГПП-1 сформированы пять когорты пациентов: А – менее 30 дней, В – 31–90 дней, С – 91–180 дней, D – 181–270 дней, E – 271–360 дней. Когорту А исследователи назвали когортой одновременного старта терапии, а когорты В, С, D и E – когортами последовательного старта. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов в когортах были схожими.

Высокий исходный уровень HbA1c (10,5–10,9%) подтверждал наличие клинической инерции.

Пациенты, которые начинали две инъекционные опции в разные дни, с меньшей вероятностью достигали целей гликемического контроля, чем те, кто стартовал сразу с обеих опций (рис. 2 и 3). При этом вероятность достижения HbA1c менее 7% была выше у тех, кто получал оба препарата в диапазоне 30 дней, и менее, чем у тех, кто применял их в диапазоне 91 день и более, независимо от того, с чего именно начиналась последовательная терапия.

J. Rosenstock и соавт. сделали вывод, что наиболее эффективным для пациентов с СД 2 типа на терапии ПССП и уровнем HbA1c более 9% является одномоментный старт с базального инсулина и арГПП-1, а не ожидание эффекта от одной из этих опций [20].

Представленные выше данные подтверждают целесообразность использования фиксированных комбинаций базального инсулина и арГПП-1. К преимуществам подобных комбинаций можно отнести и удобство применения (одна инъекция один раз в сутки), привычный (как у базальных инсулинов) режим подбора дозы. При этом такая терапия не сопровождается увеличением риска развития гипогликемии и массы тела по сравнению с применением только инсулина [21].

В международных (консенсусы Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета) и российских рекомендациях 2018 г. указано на возможность старта инъекционной сахароснижающей терапии с фиксированной комбинации инсулина и арГПП-1. При этом в международных консенсусах указано на целесообразность использования данной опции при уровне HbA1c выше целевого значения на 2% и более [21], в российских рекомендациях таких ограничений нет [1]. Фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида¹ выпускается в предварительно заполненных шприц-ручках двух видов [22]:

- 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.

Применение фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и арГПП-1 ликсисенатида изучалось в трех рандомизированных клинических исследованиях. Параметры эффективности и безопасности были проанализированы у пациентов, не достигших целей терапии на ПССП [23], комбинации базального инсулина и ПССП [24] либо комбинации арГПП-1 и ПССП [25]. Субанализ результатов исследования LixiLan-O у пациентов с исходным уровнем HbA1c 9% и более

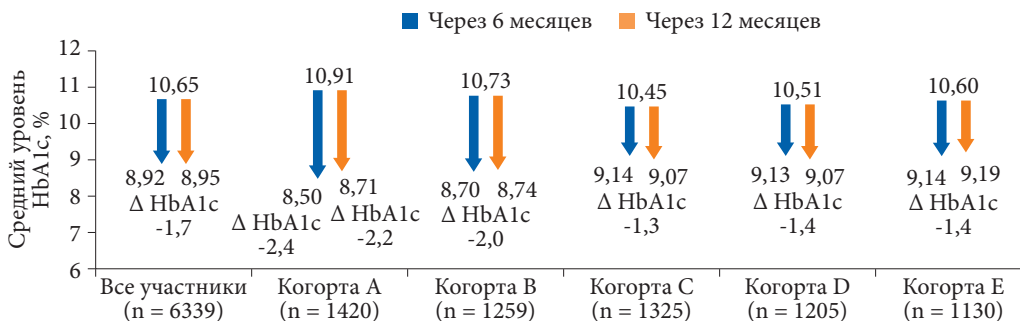


Рис. 3. Динамика HbA1c через 6 и 12 месяцев терапии в условиях рутинной клинической практики в США

¹ В России зарегистрирована под торговым наименованием Соликва СолоСтар[®].



показал, что значений менее 7% удалось достичь у 74% получавших фиксированную комбинацию гларгина и ликсисенатида и у 47 и 0% применявших инсулин гларгин и ликсисенатид соответственно [26]. В 2018 г. J. Rosenstock и соавт. провели не прямое (методом подбора пар) сравнение параметров эффективности и безопасности фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (из серии исследований LixiLan) и свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (из серии исследований GetGoal) [27]. Подобный анализ стал возможен благодаря сходству популяций и дизайнов клинических исследований.

Сопоставление показателей соответствия проводилось в каждой сравниваемой группе на основании возраста, расы, индекса массы тела, уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак, длительности СД и применения ПССП.

Установлено, что использование фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида приводило к большему снижению уровня HbA1c ($p < 0,0001$), чем при-

менение свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (на 1,3 и 0,7% соответственно при сравнении результатов исследований LixiLan-O и GetGoal Duo-1) [27]. Доля пациентов, достигших уровня HbA1c менее 7%, в группе фиксированной комбинации была достоверно больше, чем в группе свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида, – 79 и 51% соответственно ($p < 0,0001$) [27]. При применении фиксированной комбинации улучшение показателей гликемического контроля сопровождалось меньшим числом нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, что обусловлено более постепенной титрацией дозы ликсисенатида. В исследованиях LixiLan-O и GetGoal Duo-1 тошнота и рвота встречались в 9,2 и 1,1% случаев соответственно при применении фиксированной комбинации и в 20,7 и 10,3% при использовании свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида [27].

К концу клинических исследований существенно различались и дозы инсулина гларгин. Так, в исследованиях LixiLan-O и GetGoal Duo-1 его

доза составила 29 ЕД в фиксированной комбинации и 55 ЕД в свободной комбинации [27].

Более выраженный сахароснижающий эффект фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида не сопровождался увеличением частоты гипогликемий и массы тела [27].

Таким образом, как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях реальной клинической практики продемонстрировано преимущество концепции одномоментной инициации терапии базальным инсулином и арГПП-1 перед последовательным назначением указанных опций. Данный подход высокоэффективен в достижении целей гликемического контроля, при этом безопасен с точки зрения риска развития гипогликемических состояний и увеличения массы тела. Своевременная инициация инъекционной терапии фиксированными комбинациями базального инсулина и арГПП-1 способна значительно улучшить параметры гликемического контроля и изменить ситуацию с достижением целей терапии СД 2 типа. ☼

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск, доп. / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М.: УП Принт, 2019. С. 38–46.
2. Cahn A., Cefalu W.T. Clinical Considerations for use of initial combination therapy in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. Suppl. 2. P. S137–145.
3. De Pablos-Velasco P., Parhofer K.G., Bradley C. et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2014. Vol. 80. № 1. P. 47–56.
4. Kazemian P., Shebl F.M., McCann N. et al. Evaluation of the cascade of diabetes care in the United States, 2005–2016 // *JAMA Intern. Med.* 2019. Vol. 179. № 10. P. 1376–1385.
5. Aschner P., Gagliardino J.J., Ilkova H. et al. Persistent poor glycaemic control in individuals with type 2 diabetes in developing countries: 12 years of real-world evidence of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) // *Diabetologia*. 2020. Vol. 63. № 4. P. 711–721.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета РФ. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет*. 2019. Т. 22. № 2S.
7. 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.
8. Khunti K., Wolden M.L., Thorsted B.L. et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80.000 people // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. № 11. P. 3411–3417.
9. Khunti K., Nikolajsen A., Thorsted B.L. et al. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. Vol. 18. № 4. P. 401–409.
10. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
11. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
12. Khunti K., Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: a focused literature review // *Prim. Care Diabetes*. 2017. Vol. 11. № 1. P. 3–12.

13. Peng V, Blonde L, Shepherd L. et al. A real-world retrospective study evaluating glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonists or basal insulin in type 2 diabetes in the UK // EASD. 2019. Abstr. 864.
14. Jude E., Ali A., Emral R. et al. Effectiveness of premix insulin (premix) in type 2 diabetes (T2D): a retrospective UK cohort study // ADA. 2020. Poster 1029-P.
15. Jensen M.H., Kjolby M., Hejlesen O. et al. Risk of major adverse cardiovascular events, severe hypoglycemia, and all-cause mortality for widely used antihyperglycemic dual and triple therapies for type 2 diabetes management: a cohort study of all danish users // Diabetes Care. 2020. Vol. 43. № 6. P. 1209–1218.
16. Hadjadj S., Rosenstock J., Meinicke T. et al. Initial combination of empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 10. P. 1718–1728.
17. Lewin A., DeFronzo R.A., Patel S. et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 3. P. 394–402.
18. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P. et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial // Lancet. 2019. Vol. 394. № 10208. P. 1519–1529.
19. Peng X.V., Ayyagari R., Lubwama R. et al. Impact of simultaneous versus sequential initiation of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on HbA1c in type 2 diabetes: a retrospective observational study // Diabetes Ther. 2020. Vol. 11. № 4. P. 995–1005.
20. Rosenstock J., Blasco F., Lubwama R. et al. Real-world evidence of the effect on glycemic control with relatively simultaneous vs. sequential initiation of basal insulin and GLP-1 receptor agonists // ADA. 2020. Poster 965-P.
21. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 12. P. 2669–2701.
22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва СолоСтар®, ЛП-004874-100620.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Davies M.J., Russell-Jones D., Barber T.M. et al. Glycaemic benefit of iGlarLixi in insulin-naive type 2 diabetes patients with high HbA1c or those with inadequate glycaemic control on two oral antihyperglycaemic drugs in the LixiLan-O randomized trial // Diabetes Obes. Metab. 2019. Vol. 21. № 8. P. 1967–1972.
27. Rosenstock J., Handelsman Y., Vidal J. et al. Propensity-score-matched comparative analyses of simultaneously administered fixed-ratio insulin glargine 100 U and lixisenatide (iGlarLixi) vs sequential administration of insulin glargine and lixisenatide in uncontrolled type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20. № 12. P. 2821–2829.

The Start of Injectable Therapy with a Fixed Ratio Combination of Analog Basal Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist as a New Opportunity in Achieving the Goals of Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus

N.A. Demidov, PhD

Moskovskii city Hospital, Department of Healthcare of Moscow

Contact person: Nikolay A. Demidov, nicolay13@mail.ru

An important characteristic of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the progressive nature of this chronic disease. With the increase in the duration of type 2 diabetes, the need for intensification of antihyperglycemic therapy, which could help to achieve and maintain glycemic parameters within the target values, also grows. A significant proportion of patients with T2DM today do not reach the target glycemic values even with the use of the most effective antihyperglycemic treatment options: insulin therapy and glucagon-like peptide 1 receptor analogue (GLP-1 RA). A number of analyzes, including RWE that have appeared in the international literature in recent years, have demonstrated the advantages of the concept of simultaneous initiation of therapy with basal insulin and GLP-1 RA in comparison with the sequential initiation of these options for injectable glucose-lowering therapy. The article provides an overview of studies of the efficacy and safety parameters of a combination of basal insulin and GLP-1 RA, as well as clinical studies of a fixed combination of insulin glargine and lixisenatide for starting insulin therapy.

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

28 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2021 / 05.04 – 08.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

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

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

С.А. Мартынов, д.м.н., М.Ш. Шамхалова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Сергей Андреевич Мартынов, smartynov@inbox.ru

Для цитирования: Мартынов С.А., Шамхалова М.Ш. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 5. С. 16–23.
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-5-16-23

Сахарный диабет 2 типа является одной из ведущих причин развития хронической болезни почек и формирования терминальной стадии почечной недостаточности, требующей применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии (диализа, трансплантации почки). В настоящее время основу нефропротективной стратегии у данных больных наряду с воздействием на модифицируемые факторы прогрессирования хронической болезни почек составляют препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензиновой системы. Новая группа сахароснижающих препаратов – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 обеспечивают не только эффективный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек, но и защиту почек от дальнейшего повреждения. Так, их применение сопровождается снижением выраженности альбуминурии, замедлением угасания фильтрационной функции почек и уменьшением частоты случаев начала заместительной почечной терапии.

В статье представлены результаты экспериментальных и клинических исследований нефропротективного действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, почечная недостаточность, нефропротекция, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2

В настоящее время в мире наблюдается стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа. Согласно данным экспертов Международной федерации диабета, в 2019 г. насчитывалось 463 млн больных, более 90% из них с СД 2 типа. К 2045 г. ожидается увеличение числа стра-

дающих СД на 51%, то есть до 700 млн [1, 2].

В 2019 г. в Российской Федерации, согласно данным федерального регистра, на диспансерном учете состояло 4,58 млн пациентов с СД, 92% из них с СД 2 типа [3].

Течение СД 2 типа характеризуется развитием прогрессирующих микро- и макрососудистых ослож-

нений (нефропатии, ретинопатии, ишемической болезни сердца, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и др.), нередко приводящих к инвалидизации и преждевременной смерти [4]. Одним из наиболее распространенных микрососудистых осложнений СД признана хроническая болезнь почек (ХБП). Так, ее встречаемость у пациентов с СД 2 типа варьируется от 34,6 до 53,0% [5, 6].

Согласно оценке экспертов Центров по контролю и профилактике заболеваний США, каждый третий взрослый с СД может иметь диабетическое поражение почек [7].

В России распространенность ХБП среди лиц с СД 2 типа достигает 6,9%, без учета недиагностированных больных [8].

Необходимо подчеркнуть, что на недиабетическое поражение почек у пациентов с СД 2 типа и ХБП может приходиться от 12,0 до 53,2% [9].

В подавляющем большинстве случаев этиология и патогенез ХБП при СД 2 типа имеют сложный механизм. Это связано с наличием не только гипергликемии, но и другой сопутствующей патологии, такой как артериальная гипертензия, нарушение липидного и пуринового обмена, ожирение, сердечная недостаточность. В совокупности они оказывают неблагоприятное воздействие на функцию



почек и способствуют прогрессированию ХБП. Наиболее частыми причинами наступления терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа считаются первичная почечная патология (гломерулонефрит), рефлюкс-нефропатия, поликистозная болезнь почек, ишемическая нефропатия (двусторонний стеноз почечной артерии, холестериновая эмболия сосудов почек), артериолонефросклероз, преимущественно на фоне артериальной гипертензии, необратимые изменения почечной ткани после перенесенного острого почечного повреждения вследствие воздействия рентген-контрастного средства, на фоне септического состояния и др. [9].

Анализ данных почечного регистра США 2019 г. свидетельствует о том, что наиболее частой причиной развития терминальной стадии ХБП, требующей применения методов заместительной почечной терапии (ЗПТ), является именно СД. Так, в структуре диализной популяции 46,6% приходилось на больных СД, получавших программный диализ, и 38,4% – перитонеальный [10]. В нашей стране в 1998–2013 гг. эти показатели составляли 13,8 и 14,6% соответственно [11].

Современные принципы ведения пациентов с СД 2 типа и ХБП предусматривают проведение мероприятий, направленных на снижение или купирование воздействия модифицируемых факторов риска прогрессирования ХБП до терминальной стадии. К этим мерам относятся эффективный контроль гликемии, достижение целевых значений артериального давления (АД), коррекция анемии, минеральных и костных нарушений, дислипидемии и гиперурикемии, профилактика инфекционных заболеваний, особенно мочевыводящих путей, избегание нефротоксического воздействия лекарственных средств и биологически активных добавок, профилактика острого почечного повреждения при применении рентген-контрастных средств, а также поддержание от высокобелковой диеты, снижение избыточного веса и отказ от табакокурения.

Основой фармакологической нефропротекции у пациентов с СД 2 типа является блокада ренин-ангиотензиновой системы с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II (блокаторы АТ₁-рецепторов).

В последние годы особое внимание в диабетологии уделяется ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2). Данные лекарственные средства помимо успешного контроля гликемии оказывают положительное влияние на функцию почек у лиц с СД 2 типа и ХБП [12].

Точкой приложения иНГЛТ-2 является транспортный белок НГЛТ-2 из семейства котранспортеров, которое насчитывает 13 типов белков, в том числе белок НГЛТ-1, схожий с белком НГЛТ-2 по функциональным возможностям, но обладающий низкой емкостью.

Натрий-глюкозный котранспортер 2 представлен на апикальной мембране эпителиальных клеток проксимального канальца. Он переносит катион натрия (Na⁺) в клетку и одновременно с ним глюкозу в сопоставимом соотношении, в основном пассивно с помощью электрохимического градиента. Этот механизм позволяет осуществить реабсорбцию около 90% профильтрованной с первичной мочой глюкозы. В случае недостатка реабсорбции Na⁺ в дистальных канальцах почек и его доступности к плотному пятну (macula densa) снижается активность аденозинтрифосфат-зависимого сигнального пути с компенсаторным расширением афферентной артериолы для поддержания внутриклубочкового кровотока и давления [13, 14]. В проксимальных канальцах находится транспортер Na⁺, так называемый натрий-водородный обменник 3, или Na⁺/H⁺-антипортер 3 (Sodium-Hydrogen Exchanger 3 – NHE3), который более чувствителен к действию именно НГЛТ-2 и способствует дополнительной реабсорбции Na⁺ в клетку [15]. В экспериментальной работе на мышцах с СД продемонстрировано, что иНГЛТ-2 эмпаглифлозин снижал экспрессию NHE3, Na⁺-K⁺-2Cl⁻-котранспортера и эпи-

телиальных Na⁺-каналов. Несмотря на то что препарат повышал образование рецептора вазопрессина 2 (V₂), он способствовал снижению уровня белка матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) аквапорина 2 и стимулировал его фосфорилирование. Таким образом он участвовал в развитии полиурии [16].

Помимо снижения реабсорбции глюкозы и Na⁺ в проксимальных отделах канальцев почек при блокаде активности НГЛТ-2 и NHE3, благодаря чему реализуется контроль гликемии и натрийуреза, иНГЛТ-2, выполняя доставку Na⁺ в дистальные отделы канальцев почек, способствуют реактивации тубулогломерулярной связи с macula densa с активацией аденозинового сигнального пути для поддержания физиологического сужения афферентной артериолы, что сопровождается снижением внутриклубочкового давления и гиперфльтрации, которые являются основными внутривисцеральными детерминантами нефропротекции [14, 17].

Обнаружение нефропротективных свойств иНГЛТ-2 побудило к проведению дальнейших экспериментальных работ в этой области. Однако некоторые результаты, полученные на животных с недиабетической почечной патологией, оказались неоднозначными. Так, эмпаглифлозин не продемонстрировал нефропротективного эффекта у мышей без СД при индуцированной диетой оксалозе с развитием атрофии канальцев и интерстициального фиброза (нефрокальциноза). В частности, препарат не влиял на снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), отложение кристаллов и образование маркеров повреждения тубулоинтерстиция (α-гладкомышечный актин, коллаген 1, мРНК фибронектина 1, коллаген 1α1, фибробласт-специфический белок 1 и трансформирующий фактор роста β2 (ТФР-β2)) [18].

Назначение дапаглифлозина мышам без СД с субтотальной нефроэктомией (5/6 почки) не предотвращало формирования артериальной гипертензии, тяжелой протеинурии и снижения филь-

традиционной функции почек, так же как в контрольной группе. Кроме того, блокада НГЛТ-2 не влияла на степень гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза, продукцию профибротических цитокинов, мРНК ТФР- β 2 [19].

В ряде других работ, наоборот, продемонстрировано положительное действие иНГЛТ-2 на почечную ткань. Так, у мышей с односторонней обструкцией мочеточников назначение эмпаглифлозина до эксперимента в рамках профилактики и сразу после его начала способствовало снижению фибротических изменений в почке и их маркеров, что было ассоциировано с повышением почечной экспрессии и активности белка Клото (Klotho) [20]. Исследование эффекта иНГЛТ-2 лузеоглифлозина у животных с ишемическим повреждением почек, то есть с острым почечным повреждением, показало, что препарат способен подавлять развитие почечного фиброза, закупорки перитубулярных капилляров, увеличивать экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста А и снижать уровень креатинина в крови с соответствующим подъемом почечной фильтрации [21]. В другой работе, в которой проводилась белковая нагрузка мышей путем парентерального введения раствора альбумина, применение дапаглифлозина существенно (на 63%) снижало выраженность альбуминурии. Этот эффект иНГЛТ-2 ассоциировался с уменьшением интенсивности гломерулярного повреждения, включая экспансию мезангиального матрикса, расширения капилляров клубочков, адгезии почечного клубочка к боуменовской капсуле и повреждения цитоскелета подоцитов и их потерей [22].

Вместе с тем в одном из исследований было выявлено повышение экспрессии НГЛТ-2 в культуре канальцевых клеток человека, экспонированных в ТФР- β 1, и идентифицированы связующие белки SMAD3 и SMAD4 в промоторной части НГЛТ-2, являющиеся основными передатчиками сигнала для рецепторов ТФР- β 1. Это может

быть подтверждением того, что образование НГЛТ-2 в какой-то мере контролируется классическим путем метаболизма ТФР- β 1 посредством SMAD3. Обнаружение влияния ТФР- β 1 на экспрессию НГЛТ-2 может указывать на наличие порочного круга: ТФР- β 1 повышает продукцию НГЛТ-2 с последующим увеличением внутриклеточного содержания глюкозы, приводящей к гиперпродукции ТФР- β 1, который напрямую связан с прогрессированием диабетического и недиабетического поражения почек.

Следовательно, необходимы дальнейшие экспериментальные исследования для определения роли иНГЛТ-2 в сложном и многостороннем механизме нефропротекции [23].

Клинически значимые ренопротективные эффекты иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа впервые были выявлены в трех плацебоконтролируемых исследованиях сердечно-сосудистой безопасности препаратов данной группы: EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин, $n = 7020$, расчетная СКФ (рСКФ) > 30 мл/мин/1,73 м²) [24], CANVAS Programme (канаглифлозин, $n = 10\ 142$, рСКФ > 30 мл/мин/1,73 м²) [25] и DECLARE-TIMI 58 (дапаглифлозин, $n = 17\ 160$, рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) [26].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME со средней продолжительностью наблюдения 3,1 года отмечено ухудшение течения нефропатии у 12,7% принимавших эмпаглифлозин и 18,8% получавших плацебо. Отношение рисков (ОР) в группе эмпаглифлозина составило 0,61 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,53–0,70 ($p < 0,001$). Риск увеличения уровня креатинина в крови в два раза был на 44% ниже в группе лечения по сравнению с группой контроля – 1,5 против 2,6%. Риск инициации ЗПТ также оказался ниже в группе лечения. Разница между группами составила 55%. Так, ЗПТ инициирована у 0,3% получавших эмпаглифлозин и 0,6% применявших плацебо. Несмотря на то что прогрессирование макроальбуминурии в группе лечения зафиксиро-

вано в 11,2% случаев, а в группе плацебо – в 16,2% (ОР 0,62 (95% ДИ 0,54–0,72); $p < 0,001$), частота случаев ее развития в обеих группах была сопоставимой – 51,0 и 51,2% (ОР 0,95 (95% ДИ 0,87–1,04); $p = 0,25$) [27, 28].

В исследовании CANVAS Programme с длительностью наблюдения 3,6 года показано, что почечные исходы, такие как снижение рСКФ на 40% (при двух последовательных расчетах), потребность в ЗПТ или смерть от почечной недостаточности, с меньшей частотой встречались в группе канаглифлозина, чем в группе плацебо, – 5,5 против 9,0 случая на 1000 пациенто-год (ОР 0,6 (95% ДИ 0,47–0,77); $p < 0,001$). Прогрессирование альбуминурии также реже наблюдалось у принимавших канаглифлозин – 89,4 против 128,7 случая на 1000 пациенто-год (ОР 0,73 (95% ДИ 0,67–0,79)). Регресс альбуминурии чаще фиксировался в группе лечения – 293,4 и 187,5 случая на 1000 пациенто-год (ОР 1,70 (95% ДИ 1,51–1,91)) [25, 28].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 со средней продолжительностью наблюдения 4,2 года терапия дапаглифлозином ассоциировалась со снижением на 46% риска достижения первичной комбинированной конечной точки, включая уменьшение рСКФ на 40% и более (менее чем 60 мл/мин/1,73 м²), или развитие терминальной стадии почечной недостаточности (диализ в течение 90 дней и более, стойкое снижение рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² или трансплантация почки), или почечную смерть (ОР 0,53 (95% ДИ 0,43–0,66); $p < 0,001$). Частота их развития в группах лечения и контроля уменьшилась до 1,5 и 2,8%, или 3,7 и 7,0 случая на 1000 пациенто-год. Самостоятельный риск развития терминальной стадии почечной недостаточности или почечной смерти был ниже у получавших дапаглифлозин – 0,1 против 0,3% соответственно (ОР 0,41 (95% ДИ 0,20–0,82); $p = 0,012$) [26, 28, 29].

Особый интерес могут представлять результаты исследования CREDENCE (канаглифлозин,



$n = 4401$, рСКФ от 30 мл/мин/1,73 м² и менее 90 мл/мин/1,73 м², альбуминурия от 300 до 5000 мг/г [30]. Его участниками стали пациенты с СД 2 типа и ХБП, принимавшие блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. В исследовании оценивалось влияние препарата на почечные исходы. По рекомендации экспертов комитета мониторинга безопасности оно было завершено раньше срока – через 2,62 года.

У находившихся на терапии канаглифлозином ОР достижения первичного комбинированного исхода (терминальная стадия ХБП, удвоение уровня креатинина в крови или почечная/сердечно-сосудистая смерть) был на 30% ниже, чем у получавших плацебо. Частота случаев составила 43,2 против 61,2 на 1000 пациенто-год (ОР 0,70 (95% ДИ 0,59–0,82); $p = 0,00001$). У применявших канаглифлозин ОР развития комбинированной точки (терминальная почечная недостаточность, удвоение показателей креатинина в крови и почечная смерть) снизился на 34%, достижения только терминальной стадии ХБП – на 32% (ОР 0,68 (95% ДИ 0,54–0,86); $p = 0,002$). В период наблюдения в группе канаглифлозина среднее значение соотношения «альбумин/креатинин» оказалось ниже на 31% [30].

Не так давно были опубликованы результаты плацебоконтролируемого исследования DAPA-СКД (дапаглифлозин, $n = 4303$, рСКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м²) [31]. Оно продолжалось 2,4 года. Участниками исследования стали лица с диабетической и недиабетической почечной патологией, а также с альбуминурией от 200 до 5000 мг/г. Среди страдавших СД 2 типа 1455 (67,6%) получали дапаглифлозин, 1451 (67,4%) – плацебо. Первичный исход, включавший стабильное снижение рСКФ ($\geq 50\%$), развитие терминальной стадии ХБП или смерть от почечных и сердечно-сосудистых причин, наблюдался у 197 (9,2%) из 2152 принимавших дапаглифлозин и у 312 (14,5%) из 2152 получавших плацебо (ОР 0,61 (95% ДИ 0,51–0,72); $p < 0,001$). Риск

наступления комбинированной точки, без сердечно-сосудистых событий (снижение рСКФ $\geq 50\%$, развитие терминальной почечной недостаточности или смерть от почечных причин), составил 0,56 (95% ДИ 0,45–0,68; $p < 0,001$). Одним из важнейших результатов исследования стало отсутствие значимых различий в отношении риска достижения первичной точки при приеме дапаглифлозина между пациентами с СД 2 типа и ХБП и лицами с недиабетической почечной патологией – 0,64 (95% ДИ 0,52–0,79) и 0,50 (95% ДИ 0,35–0,72) [31].

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что сахароснижающие препараты из группы иНГЛТ-2 способны замедлять снижение фильтрационной функции почек, уменьшать альбуминурию, тормозить прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии и тем самым отсрочить начало ЗПП.

Ограничения для применения иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа в зависимости от рСКФ представлены в таблице [32].

С учетом однонаправленных благоприятных почечных эффектов иНГЛТ-2 особого внимания заслуживают новые представители этой группы лекарственных средств, например ипраглифлозин.

В 2015 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и безопасности ипраглифлозина у пациентов с СД 2 типа и почечной недостаточностью – LANTERN. Длительность исследования составила 52 недели. Количество участников – 164. Установлено, что ипраглифлозин значительно улучшал контроль гликемии и снижал массу тела у пациентов с начальной стадией почечной недостаточности (рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м²). У лиц с умеренным снижением функции почек (рСКФ ≥ 30 и < 60 мл/мин/1,73 м²) этот эффект был менее выраженным. Тенденцию к ослаблению сахароснижающего потенциала авторы объяснили тем, что более низкая рСКФ

сопровождается недостаточной экскрецией глюкозы с мочой [33]. В более ранней по времени работе показано, что у пациентов с СД 2 типа ипраглифлозин-индуцированная глюкозурия напрямую зависела от рСКФ и гликемии натощак ($p < 0,0001$ для обоих показателей, $r^2 = 0,55$) [34]. Снижение рСКФ на каждые 20 мл/мин/1,73 м² уменьшало объем суточной глюкозурии на 15 г.

Необходимо подчеркнуть, что зависимость сахароснижающего эффекта от фильтрационной функции почек является характерной чертой иНГЛТ-2. Нефропротективное действие иНГЛТ-2 в большей степени обусловлено изменением почечного транспорта Na⁺, в меньшей – их глюкозурическим эффектом.

По степени влияния на метаболические процессы в организме ипраглифлозин не отличается от других представителей иНГЛТ-2. В сравнительном проспективном исследовании PRIME-V по оценке влияния ипраглифлозина и метформина на снижение висцерального жира и метаболических дисфункций у больных СД 2 типа ($n = 98$) выявлено, что ипраглифлозин значительно уменьшал индекс массы тела и объем висцерального жира (-12,06 и -3,65% соответственно ($p = 0,040$)), которые считаются существенными предикторами развития ХБП [35]. Через 24 недели наблюдения у принимавших метформин отмечалось более выраженное снижение уровня общего холестерина (-5,94 и -1,65% соответственно ($p = 0,001$)) и ли-

Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации

Препарат	Ограничение по рСКФ, мл/мин/1,73 м ²
Эмпаглифлозин	< 45
Канаглифлозин	< 45 < 60 доза препарата не должна превышать 100 мг/сут
Дапаглифлозин	< 45 < 30 при применении по показанию сердечная недостаточность
Ипраглифлозин	< 30
Эртуглифлозин	< 45 < 60 для начала терапии

попротеинов низкой плотности (-7,57 и -3,06% соответственно ($p = 0,008$)). У получавших ипраглифлозин значительно уменьшился уровень триглицеридов (-12,72 против -11,69% ($p = 0,006$)) и повысились показатели липопротеинов высокой плотности (+8,74 против +1,51% ($p = 0,006$)), что немаловажно в контексте коррекции дислипидемии для нефропротекции [35].

Нефропротективные свойства иНГЛТ-2, доказанные в ряде крупных контролируемых исследований, проведенных в рамках доказательной медицины [24–31], справедливы и в отношении ипраглифлозина. В исследовании 2018 г. с запланированной длительностью 24 недели был выявлен положительный эффект ипраглифлозина на контроль гликемии и снижение веса [36]. Это позволило продлить его до 104 недели.

Всего в исследование было включено 50 пациентов с СД 2 типа, у которых рСКФ была 45 мл/мин/1,73 м² и более. Несмотря на транзитное падение рСКФ (с $82,1 \pm 19,8$ до $78,5 \pm 17,4$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,007$)) на 24-й неделе наблюдения, она восстановилась в пределах базальных значений (до $81,0 \pm 20,2$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,053$)) на 104-й неделе. Значимое снижение соотношения «альбумин/креатинин» наблюдалось только у пациентов с сохранной функцией почек (рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²) – с $12,3$ (7,5–89,6) до $8,2$ (5,6–15,7) мг/г по сравнению с лицами с более низкой рСКФ ($p = 0,001$). Данный показатель в подгруппе пациентов с диабетической нефропатией ($n = 16$) с начала наблюдения уменьшился с $119,2$ (98,9–201,8) до $36,9$ (19,7–204,7) мг/г.

Кроме того, у 23 участников с неудовлетворительной коррекцией артериальной гипертензии (систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.) наблюдалось достоверное снижение САД и ДАД на 24-й неделе ($p = 0,035$ и $p = 0,045$ соответственно). Хотя на 104-й неделе средние значения САД и ДАД были ниже исходных ($141,3 \pm 9,8$

против $136,4 \pm 9,7$ и $88,1 \pm 9,2$ против $85,7 \pm 9,0$ мм рт. ст.), различия не приобрели значимой степени достоверности [36].

Одним из исследований ипраглифлозина, в котором был продемонстрирован не только ренопротективный эффект препарата, стало исследование М. Такака и соавт. [37]. Длительность наблюдения составила 12 недель. Количество участников – 30. Исследователи выявили благоприятное воздействие препарата на почечную функцию и гиперурикемию у пациентов с СД 2 типа. Одна половина больных принимала ипраглифлозин (основная группа), другая – продолжала ранее начатую сахароснижающую терапию, в частности принимала производные сульфонилмочевинны, бигуаниды, глиниды и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (контрольная группа). В основной группе изменение рСКФ было наименьшим ($1,6$ (-0,5–3,8) мл/мин/1,73 м²) по сравнению с контрольной группой ($-3,5$ (-6,4–-0,6) мл/мин/1,73 м²) (дельта – $4,6$ (1,5–7,7) мл/мин/1,73 м² ($p = 0,006$)). Более того, у получавших ипраглифлозин было отмечено значительное снижение концентрации мочевой кислоты в крови – $-44,4$ (-71,0–17,8) против $7,9$ (-14,4–30,3) мкмоль/л (дельта – $-52,3$ (-85,5–19,1) мкмоль/л ($p = 0,003$)). При этом степень альбуминурии между сравниваемыми группами значимо не различалась. В качестве одного из механизмов снижения мочевой кислоты исследователи указали ингибицию опосредованной глюкозным транспортером 9 реабсорбции мочевой кислоты при высокой концентрации глюкозы в моче.

Авторы исследования также сделали вывод, что нефропротективный эффект ипраглифлозина, сопровождающийся урикозурическим действием, может быть потенциально новым механизмом усиления защиты функции почек [37].

Влияние ипраглифлозина на фильтрационную функцию почек и выраженность альбуминурии продемонстрировано в многоцентровом проспективном ис-

следовании с участием 407 пациентов с СД 2 типа [38]. Его длительность составляла 104 месяца. В зависимости от наличия и степени нарушения функции почек пациенты были разделены на четыре группы. Первая группа – лица с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², вторая – с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м², третья – с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м², четвертая – с рСКФ ≥ 30 и < 45 мл/мин/1,73 м². В первой и второй группах через четыре недели наблюдалось статистически значимое снижение рСКФ по сравнению с базальным уровнем с последующей стабилизацией на достигнутом уровне до 104-й недели ($-5,4 \pm 1,2$ и $-3,0 \pm 0,6$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$ для обеих групп)), что свидетельствовало об уменьшении выраженности почечной гиперфильтрации как начале патологических изменений почек при СД 2 типа. В то же время у пациентов третьей группы отмечалось повышение фильтрационной функции почек: на 36-й неделе – на $2,3 \pm 1,0$ мл/мин/1,73 м², на 52-й неделе – на $2,6 \pm 1,2$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$ для обеих групп). В четвертой группе изменение рСКФ не выявлено. Сравнительный анализ в отношении пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и соотношением «альбумин/креатинин» ≥ 300 мг/г и больных с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и соотношением «альбумин/креатинин» < 300 мг/г показал более выраженное снижение рСКФ при высоких значениях альбуминурии и ее повышении при более низких значениях – $-5,4 \pm 2,4$ и $3,3 \pm 1,1$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$) на 12-й неделе. Такая тенденция сохранялась до 104-й недели ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что соотношение «альбумин/креатинин» значительно снижалось по сравнению с базальным значением после 52-й недели и на протяжении всего периода наблюдения у лиц с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$). Таким образом, было продемонстрировано, что у пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² ипраглифлозин, снижая рСКФ, может способствовать коррекции гиперфильтрации, у лиц с рСКФ ≥ 30



и < 60 мл/мин/1,73 м² – предупреждать дальнейшее ее снижение, что может указывать на нефропротективное действие [38]. В конце 2020 г. были опубликованы данные субанализа пострегистрационного трехлетнего исследования STELLA-LONG TERM, в котором оценивались безопасность и эффективность ипраглифлозина у пациентов с СД 2 типа и почечной недостаточностью [39]. В исследовании принял участие 11 051 больной, 4602 из которых с рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м². Отдельно были проанализированы две группы пациентов. Первая группа была разделена на четыре подгруппы: пациенты с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м², с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м² и с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м². Вторую группу участников разделили на две подгруппы: с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Во всех подгруппах частота побочных эффектов оказалась сопоставимой и колебалась от 21,10 до 25,26% (p = 0,559 и p = 0,298 между подгруппами первой и второй групп). Частота случаев развития серьезных нежелательных явлений во всех подгруппах составила 1,72–3,16%. Наиболее частыми нежелательными реакциями во всех анализируемых подгруппах, за исключением подгруппы с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², были полиурия/поллакиурия – 5,25–7,16% случаев, в подгруппе с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² – нарушение функции почек, полиурия/поллакиурия и события, связанные с уменьшением объема циркулирующей крови (включая дегидратацию), – 7,37, 6,32 и 4,21% случаев соответственно. При этом у пациентов с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² и с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м² частота нарушения функции почек и нежелательных реакций, связанных со снижением объема циркулирующей крови (включая дегидратацию), была выше, чем у лиц с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м² и рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м². Частота нарушения функции почек составила 7,37 и 4,97% по сравнению с 1,84 и 1,05% случаев

соответственно. Нежелательные реакции, обусловленные снижением объема циркулирующей крови, отмечались у 4,21 и 4,14%, а также у 2,60 и 2,10% пациентов соответственно. Аналогичная тенденция прослеживалась во второй группе. Частота нарушения функции почек зафиксирована у 1,56% лиц с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и у 5,47% пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Нежелательные реакции, связанные с уменьшением объема циркулирующей крови, зафиксированы в 2,42 и 4,16% случаев соответственно. При этом общая частота указанных событий в анализируемой когорте составила 1,73 и 2,20%. Среди редких нежелательных эффектов терапии указаны инфекции мочевыводящих путей (1,54%), генитальные инфекции (1,46%), гипогликемии (0,52%). Частота сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний составила 0,61 и 0,43% соответственно. О сахароснижающей эффективности ипраглифлозина свидетельствовало значимое снижение среднего уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на третий год наблюдения: на 0,90 ± 1,49% у пациентов с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001), на 0,60 ± 1,23% у больных с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001), на 0,54 ± 1,18% в группе с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001), на 0,40 ± 1,15% у участников с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² (p = 0,013). Анализ результатов пациентов второй группы продемонстрировал среднее снижение уровня HbA1c от исходного на 0,71 ± 1,34% в подгруппе с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001) и на 0,52 ± 1,17% в подгруппе с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001). Кроме того, за период наблюдения существенно уменьшалась масса тела пациентов. В первой группе в среднем она снизилась на 3,37 ± 4,83 кг (p < 0,001), 3,42 ± 4,25 кг (p < 0,001), 3,47 ± 4,26 кг (p < 0,001) и 2,80 ± 5,53 кг (p = 0,001) в подгруппах с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м², с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м²

и < 45 мл/мин/1,73 м² соответственно. Во второй группе уменьшение массы тела от исходных значений составило 3,40 ± 4,47 кг у лиц с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001) и 3,37 ± 4,48 кг у пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001).

В отношении фильтрационной функции почек выявлено значимое снижение рСКФ у лиц с рСКФ ≥ 90 и ≥ 60, но < 90 мл/мин/1,73 м² – -6,13 ± 11,20 и -2,03 ± 7,94 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001 в обеих подгруппах). В течение трех лет значимое снижение рСКФ сохранялось только в подгруппе с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² (-8,27 ± 13,73 мл/мин/1,73 м², то есть -7,9% от исходной рСКФ (p < 0,001)). У пациентов с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м² через три года рСКФ уменьшилась на 1,22 ± 10,34 мл/мин/1,73 м², то есть -1,6% от исходной (p < 0,001). Вместе с тем у больных с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м² наблюдалось повышение фильтрационной функции уже через три месяца от начала терапии – +0,64 ± 7,20 мл/мин/1,73 м² (p = 0,049). В конце периода наблюдения рСКФ достигла 39,13 ± 12,68 мл/мин/1,73 м² (+1,42 ± 8,77 мл/мин/1,73 м² (p = 0,006)). У пациентов с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² значимого изменения рСКФ через три года наблюдения не выявлено. Так, среднее значение рСКФ в начале и конце наблюдения составило 37,12 ± 7,25 и 39,13 ± 12,68 мл/мин/1,73 м² соответственно. Разница – +1,02 ± 10,55 мл/мин/1,73 м² (p = 0,495).

Таким образом, в исследовании STELLA-LONG TERM продемонстрировано, что ипраглифлозин у пациентов с СД 2 типа, независимо от наличия и выраженности почечной недостаточности, обеспечивал безопасное и эффективное улучшение контроля гликемии и снижение веса без прогрессирующего снижения рСКФ [39].

В ближайшее время планируется проведение многоцентрового рандомизированного исследования PROCCEED по оценке эффекта ипраглифлозина на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с СД 2 типа и ХБП (рСКФ ≥ и < 60 мл/мин/1,73 м², соотношение «альбумин/креатинин» ≥ 30 мг/г). Это будет первым целена-

правленным исследованием влияния иНГЛТ-2, в частности ипраглифлозина, на эндотелиальную дисфункцию – важнейший патогенетический механизм прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа [40].

В заключение необходимо отметить, что применение ипраглифло-

зина у пациентов с СД 2 типа и ХБП представляется перспективным.

На сегодняшний день помимо замедления темпов снижения рСКФ и уменьшения выраженности альбуминурии установлены такие важные негликемические эффекты препарата, как снижение массы

тела, объема висцерального жира, концентрации мочевого кислоты и триглицеридов. Улучшение указанных параметров способно оказать положительное влияние на функцию почек и замедлить прогрессирование ХБП у пациентов с СД 2 типа. 🌐

Литература

1. *International Diabetes Federation*. Diabetes atlas. 9th ed. 2019.
2. *Janka H.-U., Michaelis D.* Epidemiology of diabetes mellitus: prevalence, incidence, pathogenesis, and prognosis // *Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich.* 2002. Vol. 96. № 3. P. 159–165.
3. *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. № 2S. С. 4–61.
4. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017.
5. *Arnal L.M., Gutiérrez B.C., Izquierdo M.C. et al.* Prevalence of chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in primary care // *Nefrologia.* 2010. Vol. 30. № 5. P. 552–556.
6. *Low S.K.M., Sum C.F., Yeoh L.Y. et al.* Prevalence of chronic kidney disease in adults with type 2 diabetes mellitus // *Ann. Acad. Med. Singap.* 2015. Vol. 44. № 5. P. 164–171.
7. Chronic Kidney Disease in the United States, 2019 // https://www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/2019_National-Chronic-Kidney-Disease-Fact-Sheet.pdf.
8. *Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др.* Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет.* 2018. Т. 21. № 3. С. 160–169.
9. *Prakash J.* Non-diabetic renal disease (NDRD) in patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) // *J. Assoc. Physicians India.* 2013. Vol. 61. № 3. P. 194–199.
10. US Renal Data System 2019 Annual Data Report. Epidemiology of kidney disease in the United States // <https://www.usrds.org/media/2371/2019-executive-summary.pdf>.
11. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть вторая // *Нефрология и диализ.* 2016. Т. 18. № 2. С. 98–164.
12. *Gorriz J.L., Navarro-Gonzalez J.F., Ortiz A. et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: towards an indication to treat diabetic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020. Vol. 35. Suppl. P. i13–i23.
13. *Ferrannini E.* Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology // *Cell Metab.* 2017. Vol. 26. № 1. P. 27–38.
14. *Alicic R.Z., Neumiller J.J., Johnson E.J. et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and diabetic kidney disease // *Diabetes.* 2019. Vol. 68. № 2. P. 248–257.
15. *Pessoa T.D., Campos L.C.G., Carraro-Lacroix L. et al.* Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. Vol. 25. № 9. P. 2028–2039.
16. *Chung S., Kim S., Son M. et al.* Empagliflozin contributes to polyuria via regulation of sodium transporters and water channels in diabetic rat kidneys // *Front. Physiol.* 2019. Vol. 10. ID 271.
17. *Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И.* Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* 2020. Т. 23. № 5. С. 475–491.
18. *Ma Q., Steiger S., Anders H.J.* Sodium glucose transporter-2 inhibition has no renoprotective effects on non-diabetic chronic kidney disease // *Physiol. Rep.* 2017. Vol. 5. ID e13228.
19. *Zhang Y., Thai K., Kepecs D.M., Gilbert R.E.* Sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibition does not attenuate disease progression in the rat remnant kidney model of chronic kidney disease // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 1. P. e0144640.
20. *Abbas N.A.T., El Salem A., Awad M.M.* Empagliflozin, SGLT₂ inhibitor, attenuates renal fibrosis in rats exposed to unilateral ureteric obstruction: potential role of klotho expression // *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2018. Vol. 391. № 12. P. 1347–1360.
21. *Zhang Y., Nakano D., Guan Y. et al.* A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice // *Kidney Int.* 2018. Vol. 94. № 3. P. 524–535.
22. *Cassis P., Locatelli M., Cerullo D. et al.* SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy // *JCI Insight.* 2018. Vol. 3. № 15. P. e98720.
23. *Panchapakesan U., Pegg K., Gross S. et al.* Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells – renoprotection in diabetic nephropathy? // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 2. P. e54442.
24. *Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.



25. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 7. P. 644–657.
26. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 380. № 4. P. 347–357.
27. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 4. P. 323–334.
28. Kluger A.Y., Tecson K.M., Barbin C.M. et al. Cardiorenal outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME trials: a systematic review // Rev. Cardiovasc. Med. 2018. Vol. 19. № 2. P. 41–49.
29. Mosenson O., Wiviott S.D., Cahn A. et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2019. Vol. 7. № 8. P. 606–617.
30. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 24. P. 2295–2306.
31. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383. № 15. P. 1436–1446.
32. Государственный реестр лекарственных средств // <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>.
33. Kashiwagi A., Takahashi H., Ishikawa H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the Long-Term ASP1941 Safety Evaluation in Patients with Type 2 Diabetes with Renal Impairment (LANTERN) study // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17. № 2. P. 152–160.
34. Ferrannini E., Veltkamp S.A., Smulders R.A., Kadokura T. Renal glucose handling: impact of chronic kidney disease and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 5. P. 1260–1265.
35. Koshizaka M., Ishikawa K., Ishibashi R. et al. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: a prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study) // Diabetes Obes. Metab. 2019. Vol. 21. № 8. P. 1990–1995.
36. Ito D., Inoue K., Sumita T. et al. Long-term effects of ipragliflozin on diabetic nephropathy and blood pressure in patients with type 2 diabetes: 104-week follow-up of an open-label study // J. Clin. Med. Res. 2018. Vol. 10. № 9. P. 679–687.
37. Tanaka M., Yamakage H., Inoue T. et al. Beneficial effects of ipragliflozin on the renal function and serum uric acid levels in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, 12-week, open-label, active-controlled trial // Intern. Med. 2020. Vol. 59. № 5. P. 601–609.
38. Matsuba I., Kawata T., Iemitsu K. et al. Effects of ipragliflozin on the development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from a multicenter perspective intervention study // J. Diabetes Investig. 2020.
39. Tobe K., Maegawa H., Nakamura I., Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and impaired renal function: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM) // Diabetol. Int. 2020.
40. Tanaka A., Shimabukuro M., Okada Y. et al. Rationale and design of an investigator-initiated, multicenter, prospective open-label, randomized trial to evaluate the effect of ipragliflozin on endothelial dysfunction in type 2 diabetes and chronic kidney disease: the PROCEED trial // Cardiovasc. Diabetol. 2020. Vol. 19. № 1. P. 85.

Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Preventing of Renal Impairment Progression in Patients with Type 2 Diabetes

S.A. Martynov, MD, PhD, M.Sh. Shamkhalova, MD, PhD, Prof.

National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Sergey A. Martynov, smartynov@inbox.ru

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the leading causes of chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease, requiring expensive methods of renal replacement therapy (RRT) (dialysis, kidney transplantation). Currently nephroprotective therapy is based on correction of modified factors of CKD progression and administration of drug for blockade of activity renin-angiotensin system. Actually a new group of antihyperglycaemic drugs, of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors (SGLT2i) is wide spread. They help to reach good glycaemic control, along with effect of kidney protection in T2DM patients with CKD. Their application in these patients leads to reduction of albuminuria, slowing of progressive filtration function deterioration and eventually reduces new incidence of RRT initiation. This review presents analysis of experimental and clinical investigations of nephroprotective effects of SGLT2i.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, renal impairment, nephroprotection, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors



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

² Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

Сахарный диабет 2 типа: о чем должен быть осведомлен клиницист

Е.В. Бирюкова, д.м.н., проф.^{1, 2}, С.В. Подачина, к.м.н.¹

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

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Подачина С.В. Сахарный диабет 2 типа: о чем должен быть осведомлен клиницист // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 5. С. 24–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-5-24-34

Сахарный диабет 2 типа является серьезной медико-социальной проблемой, что обусловлено эпидемическими темпами роста заболеваемости и развитием хронических осложнений, ведущих к ранней инвалидизации, снижению качества жизни и ранней смерти пациентов. На сегодняшний день установлено, что в основе профилактики диабетических осложнений лежит оптимальная сахароснижающая терапия с достижением целевых метаболических показателей с момента диагностики сахарного диабета 2 типа и на протяжении всей жизни. С большим сахароснижающим потенциалом и возможностью поддерживать контроль гликемии по мере прогрессирования заболевания ассоциируется терапия, одновременно воздействующая на различные нарушения. В статье рассмотрены возможности метформина, препаратов сульфонилмочевины и их фиксированных комбинаций.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликированный гемоглобин, метформин, препараты сульфонилмочевины, комбинированная сахароснижающая терапия

Введение

В России, как и во многих странах мира, сахарный диабет (СД) 2 типа является социально значимой проблемой. Так, пациенты с СД 2 типа составляют от 85 до 90% лиц с диабетом. Прирост заболеваемости не только увеличивается из года в год, но и значительно опережает таковой других неинфекционных патологий [1, 2]. Кроме того, сахарный диабет ассоциируется с повышенным риском не только хронических осложнений, но и смерти. Установлено, что патология занимает четвертое место среди причин ранней смертности.

Согласно данным исследования NATION, общее число больных СД в России составляет 5,4%. У одной пятой населения выявлен предиабет. Доказано, что уже на этом

этапе нарушения углеводного обмена отмечается высокий сердечно-сосудистый риск [3].

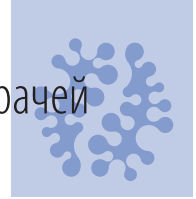
Согласно этиологической классификации СД, предложенной экспертами Всемирной организации здравоохранения в 1999 г., СД 2 типа может быть с преобладанием дефектов секреции инсулина и инсулинорезистентностью (ИР) или без нее, а также с преобладанием ИР и относительной инсулиновой недостаточностью. Считается, что дефекты секреции инсулина и развитие периферической ИР в значительной мере обусловлены нарушением генетического контроля.

Большое значение в развитии СД 2 типа отводится факторам риска, которые подразделяют на модифицируемые и немодифицируемые [4]. К ним относятся:

- ✓ возраст старше 45 лет;
- ✓ избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²);
- ✓ отягощенный семейный анамнез (родители или сибсы с СД 2 типа);
- ✓ низкая физическая активность;
- ✓ нарушение толерантности к глюкозе или гликемии натощак;
- ✓ гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
- ✓ артериальная гипертензия ($\geq 140/90$ мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия);
- ✓ холестерин липопротеинов высокой плотности $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов $\geq 2,82$ ммоль/л;
- ✓ синдром поликистозных яичников;
- ✓ сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе.

Среди ведущих факторов риска признаны избыточная масса тела и ожирение, особенно висцеральное [5, 6].

Нарушение углеводного обмена – частое явление при ожирении. Избыток жировой ткани ассоциируется с повышенной секрецией адипоцитокинов, влияющих на метаболические процессы. По мере прогрессирования ожирения не только увеличивается размер и количество адипоцитов, но и изменяется их функциональная активность. Как следствие, дисбаланс адипоцитокинов, регулирующих чувствительность рецепторов тканей к инсулину [6, 7]. Секреция адипоцитокинов, повышающих чувствительность тканей к инсулину (в частности, адипонектина),



снижается, в то же время секреция адипоциткинов, снижающих чувствительность тканей к инсулину (например, резистина, висафина), повышается. Возрастание ИР происходит параллельно с увеличением жировой массы, особенно висцерального пула [8, 9].

Инсулинорезистентность представляет собой один из фундаментальных дефектов, приводящих к нарушению углеводного обмена [10, 11].

Диагностика нарушений углеводного обмена

К ранним нарушениям углеводного обмена относят нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенную гликемию натощак (НГН). Для обозначения ранних нарушений углеводного обмена был введен термин «предиабет», чтобы подчеркнуть высокий риск развития СД 2 типа в будущем [12, 13].

При наличии факторов риска развития СД 2 типа показано определение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), гликированного гемоглобина (HbA1c) или проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) (табл. 1) [4, 13].

Определение уровня HbA1c рекомендовано для диагностики как нарушений углеводного обмена, так и СД 2 типа (табл. 2) [13]. Он отражает среднее значение гликемии за два-три месяца.

Следует подчеркнуть, что HbA1c от 6,0 до 6,4% не является самостоятельным диагностическим критерием предиабета, таковой должен быть подтвержден наличием НГН и/или НТГ. Тем не менее данный диапазон значений позволяет стратифицировать пациентов в группу высокого риска развития СД 2 типа. Накапливается все больше доказательств высокой прогностической ценности HbA1c и в отношении сердечно-сосудистых исходов [13–15].

В метаанализе 16 исследований со средним периодом наблюдения 5,5 (2,8–12,0) года и количеством участников 44 203 человека долгосрочный риск развития СД 2 типа напрямую был связан с уровнем HbA1c [15]. Пятилетний риск раз-

вития СД 2 типа оказался максимальным (25–50%) при значениях HbA1c от 6,0 до 6,5%.

Ведение пациентов с предиабетом

Ведение пациентов с предиабетом предполагает присоединение фармакотерапии только после коррекции питания, физической активности и оценки достигнутого эффекта [16, 17].

Особый интерес в связи со сказанным могут представлять результаты исследования TULIP, проведенного N. Stefan и соавт. Работа должна была ответить на вопрос: существует ли фенотип группы риска, связанный с отсутствием реакции на немедикаментозное вмешательство? Среди исходных параметров (пол, индекс массы тела, окружность запястья, содержание жира в печени, чувствительность к инсулину, концентрация глюкозы в крови натощак и постпрандиальная гликемия) только нарушенная секреция инсулина и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (при наличии ИР) ассоциировались с низкой вероятностью восстановления нор-

мального гомеостаза глюкозы [18]. Исследователи сделали вывод, что коррекция образа жизни может быть неэффективной у пациентов с предиабетом и НАЖБП.

В настоящее время наряду с немедикаментозными подходами собрана доказательная база в отношении фармакологического вмешательства, что нашло отражение в большинстве опубликованных клинических рекомендаций.

Лидирующую позицию занимает метформин. Он рекомендован лицам с предиабетом при неэффективности мероприятий по изменению образа жизни или высоком риске развития СД 2 типа [4, 12, 17]. Для профилактики развития СД 2 типа у лиц с предиабетом и дополнительными факторами риска доза препарата составляет 1000–1700 мг/сут после или во время приема пищи в два приема. На первой неделе стартовая доза метформина обычного высвобождения должна составлять 500–850 мг/сут во время ужина, со второй – увеличивается до 500–850 мг два раза в сутки (во время завтрака и ужина). При плохой переносимости метформина обычного высвобождения или

Таблица 1. Диагностические критерии СД и других нарушений углеводного обмена

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

* Натощак – после предварительного голодания не менее 8 и не более 14 часов.

** Случайное – в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

Таблица 2. Диагностика нарушений углеводного обмена в зависимости от уровня HbA1c

Уровень HbA1c, %	Характеристика состояния
< 5,7	Норма
5,7–6,4	Высокий риск развития сахарного диабета
≥ 6,5	Сахарный диабет



низкой приверженности пациентов терапии по причине кратности приема целесообразно рекомендовать применение метформина пролонгированного действия в дозе 750 мг (по две таблетки во время ужина). На фоне такой терапии следует учитывать возможность развития дефицита витамина В₁₂. Препараты Метформин Канон, Метформин Лонг Канон (ЗАО «Ка-

нонфарма продакшн») имеют доказанную биоэквивалентность препаратам сравнения (Глюкофаж, Глюкофаж Лонг) (рис. 1 и 2). Они широко применяются в отечественной практике уже более восьми лет. Метформин Канон и Метформин Лонг Канон выпускаются в трех дозах для удобства титрации и подбора оптимальной терапевтической дозы. В июле 2020 г. препараты Метформин Канон и Метформин Лонг Канон прошли испытания, проведенные Росздравнадзором, на содержание предельно допустимых значений NMDA.

Индивидуальный подход к терапии сахарного диабета 2 типа

Как было отмечено ранее, в основе развития СД 2 типа лежат ИР и снижение секреции инсулина β-клетками. В дополнение к ключевым дефектам указываются нарушение функции α-клеток, дефицит продукции и/или резистентность к инкретинам, вырабатываемым в желудочно-кишечном тракте, ускоренный липолиз в жировой ткани, повышение реабсорбции глюкозы в почках и резистентность к инсулину клеток мозга, нарушение кишечной микрофлоры, хроническое воспаление (рис. 3) [13, 18].

Сложный патогенетический механизм обуславливает необходимость одновременного воздействия на различные нарушения, что обеспечит хороший сахароснижающий эффект и его удержание по мере прогрессирования заболевания [8, 18].

В настоящее время в распоряжении клиницистов есть широкий спектр сахароснижающих препаратов с доказанной эффективностью и профилем безопасности. Так, неинсулиновые сахароснижающие средства представлены несколькими группами: бигуаниды (метформин), производные сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидиндионы (ТЗД), глиниды, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), ингибиторы дипептидазы 4 (ДПП-4), ингибиторы α-глюкозидазы.

Успехам в области диабетологии также способствует внедрение в клиническую практику современных алгоритмов ведения пациентов с СД 2 типа. В частности, в алгоритмах Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) 2019 г. подчеркнуто, что индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения. Целевой уровень HbA_{1c} определяется исходя из возраста пациента и его клинических характеристик (наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии) (табл. 3) [4].

Лечебная тактика стратифицируется в зависимости от того, насколько исходный уровень HbA_{1c} превышает индивидуальный целевой. При инициации лечения может быть избрана монотерапия, если значение HbA_{1c} находится в целевом диапазоне или превышает целевой уровень менее чем на 1,0%. Комбинированная терапия рекомендуется, если значение HbA_{1c} превышает целевое на 1,0–2,5%. При исходном уровне HbA_{1c} выше целевого более чем на 2,5% необходимо начинать инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с пероральными сахароснижающими препаратами). При этом в дальнейшем возможна отмена инсулина [4]. Важно также учитывать, что в определенных клинических ситуациях (наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни

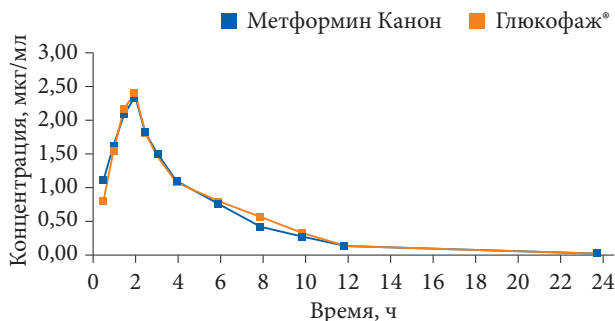


Рис. 1. Усредненная динамика концентрации метформина в плазме крови после приема сравниваемых препаратов (в линейных координатах)

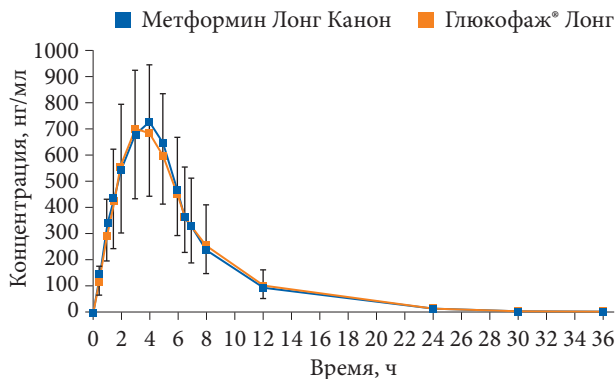


Рис. 2. Усредненная динамика концентрации метформина (таблетки пролонгированного действия) в плазме крови после приема сравниваемых препаратов (в линейных координатах)



Рис. 3. Патогенетические механизмы СД 2 типа

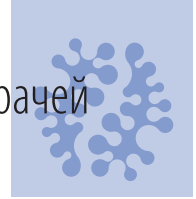


Таблица 3. Алгоритм выбора целевого уровня HbA1c*

Клиническая характеристика	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			функционально независимые	функционально зависимые		
				без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний**/или риска тяжелой гипогликемии***	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания/или риск тяжелой гипогликемии****	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (менее пяти лет) цели лечения могут быть менее строгими

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным.

** Нормальный уровень в соответствии со стандартами исследования DCCT до 6%.

*** Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

**** Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП 3–5-й стадий, деменция.

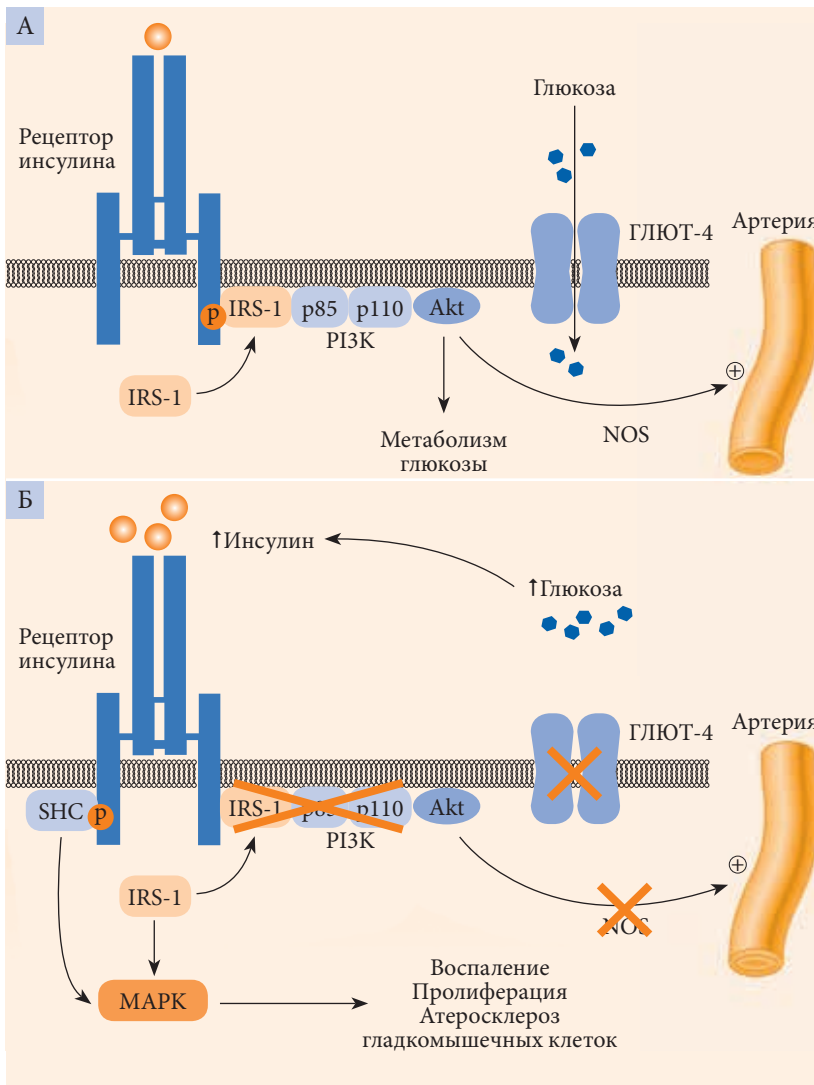
Таблица 4. Преимущества, недостатки и противопоказания для назначения метформина

Преимущества	Недостатки	Противопоказания
Высокая эффективность Низкий риск гипогликемий Не влияет на массу тела Улучшает липидный профиль Потенциальный протективный эффект в отношении сердечно-сосудистой системы (не доказан в комбинации с ПСМ) Низкая стоимость	Дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта Риск развития дефицита витамина В ₁₂ при длительном применении Риск развития лактатацидоза (редко)	СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² (при СКФ от 30 до 44 мл/мин/1,73 м ² максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг) Печеночная недостаточность Острый коронарный синдром Заболевания, сопровождающиеся гипоксией Беременность, лактация Алкоголизм, ацидоз любого генеза

почек (ХБП), ожирения, риска гипогликемий) определенные классы сахароснижающих препаратов имеют доказанные преимущества. Эксперты Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) (2020 г.) также указывают на необходимость пациент-ориентированного подхода при выборе фармакотерапии. Они подчеркивают важность учета сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, риска гипогликемии и побочных эффектов на фоне лечения, его влияния на массу тела, стоимости, а также предпочтений пациента [13]. Благодаря значимым преимуществам на старте терапии приоритетным препаратом остается метформин (в отсутствие противопоказаний для приема) (табл. 4). Метформин назначается при впервые выявленном СД 2 типа как

в виде монотерапии, так и в составе рациональных комбинаций. На фоне терапии метформинным уровнем HbA1c снижается на 1,0–2,0%. Вариабельность определяется исходными значениями HbA1c [18]. Воздействуя на ИР, метформин улучшает чувствительность тканей к инсулину. Инсулинорезистентность наряду с артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушениями гемостаза является значимым фактором ускоренного атерогенеза (рис. 4), риска острых макрососудистых осложнений и высокой летальности от ишемической болезни сердца [6, 7, 19]. Фармакологические эффекты метформина обусловлены несколькими механизмами, не связанными со стимуляцией секреции инсулина β-клетками. Преобладающим является подавление гепатической

продукции глюкозы, в большей степени за счет подавления глюконеогенеза [18, 20]. В основе действия метформина – уменьшение экспрессии гена, индуцирующего образование глюкозы из неуглеводных соединений за счет фосфорилирования циклического аденозинмонофосфата (cyclic Adenosine MonoPhosphate – cAMP) – коактиватора транскрипционного фактора CREB-протеина (cAMP Response Element-Binding Protein), за счет торможения поступления субстратов глюконеогенеза в гепатоциты и ингибирования ключевых ферментов глюконеогенеза (пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы) [21]. На молекулярном уровне метформин ингибирует комплекс I дыхательной цепи митохондрий гепатоцитов, что приводит к акти-



Примечание. NOS – синтаза оксида азота, IRS-1 – субстрат инсулинового рецептора 1, PI3K – фосфоинозитид-3-киназа, MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа.

Рис. 4. Эффекты инсулина на сосудистую стенку при нормальной чувствительности к инсулину (А) и инсулинорезистентности (Б)

вазии аденозинмонофосфат-протеинкиназы [22], восстановлению энергетического гомеостаза путем подавления экспрессии ферментов глюконеогенеза в печени, увеличения поглощения глюкозы в скелетных мышцах и повышения чувствительности к инсулину (посредством воздействия на метаболизм жиров) [20, 21]. Кроме того, активация аденозинмонофосфат-протеинкиназы в печени сопровождается снижением синтеза триглицеридов из жирных кислот и подавлением митохондриального β -окисления, снижением экспрессии фактора некроза опухоли

α и транскрипционных факторов, ответственных за синтез холестерина из ацетил-коэнзима А. Как следствие, уменьшение эффектов липотоксичности на всех уровнях, включая печень, жировую и мышечную ткань и островки Лангерганса.

Под влиянием метформина в инсулинозависимых тканях происходит стимуляция экспрессии и активности транспортеров, увеличивается транспортная емкость мембранных переносчиков глюкозы, их количество и транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану, активирование

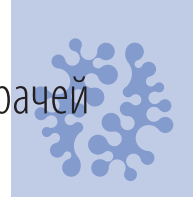
пострецепторных механизмов действия инсулина (в частности, тирозинкиназы и фосфотирозин-фосфатазы). Возрастает утилизация глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, что приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину на 18–50% [20, 21].

Еще одной мишенью метформина является желудочно-кишечный тракт. Препарат замедляет скорость всасывания, повышает скорость метаболизма глюкозы, что способствует нормализации постпрандиальной гликемии [20, 22]. Метформин влияет на гомеостаз глюкозы посредством повышения концентрации ГПП-1 (см. рис. 4), что, по-видимому, обусловлено активацией Wnt-сигнальных путей в L-клетках желудочно-кишечного тракта, стимуляцией экспрессии генов, кодирующих рецепторы ГПП-1, глюкозозависимого инсулинотропного пептида в β -клетках и увеличением экспрессии генов белков-предшественников – пре-глюкагона, проглюкагона [20, 22, 23]. Посредством изменения метаболизма желчных кислот метформин также может стимулировать секрецию ГПП-1, выступая в качестве активатора аденозинмонофосфат-протеинкиназы, потенциально оказывая воздействие на пул желчных кислот через фарнезоидный рецептор – ключевой регулятор метаболизма глюкозы и липидов [24].

Применение метформина противодействует развитию резистентности к инсулину и, следовательно, уменьшает выраженность ее атерогенных эффектов [25].

Сбор данных о других протективных механизмах метформина в отношении сердечно-сосудистой системы продолжается. Речь, в частности, идет о его влиянии на метаболизм липидов, систему гемостаза, реологию крови, на функцию эндотелия, кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов (табл. 5) [20, 26, 27].

Впервые благоприятное воздействие метформина на сердечно-сосудистую систему у больных СД 2 типа и ожирением было установлено в знаменитом исследовании UKPDS:



снижение риска сосудистых осложнений на 32%, инфаркта миокарда на 39%, смертности от СД и общей смертности на 42 и 36% соответственно по сравнению с традиционными методами лечения в течение десятилетнего периода. Дальнейшие исследования в этой области подтвердили положительное влияние на прогноз у пациентов с СД 2 типа, получавших метформин (в монотерапии или комбинации с другими сахароснижающими препаратами) [26–28].

Метформин полностью удовлетворяет требованиям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США к сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов. Однако следует учитывать, что метформин противопоказан больным с хронической сердечной недостаточностью III и IV функциональных классов или требующей госпитализации.

В силу прогрессирующего течения СД 2 типа монотерапия метформином рано или поздно становится неэффективной и перед клиницистами встает вопрос выбора оптимальной схемы лечения для каждого конкретного пациента [29]. При необходимости интенсификации

лечения очередность назначения препаратов определяется с учетом рациональности комбинации и рекомендаций по персонализации. В свете последних изменений в алгоритмах лечения основной акцент делается на назначение сахароснижающих препаратов с доказанными кардио- и ренопротективными эффектами и с меньшим риском гипогликемии. При наличии у пациентов с СД 2 типа сердечно-сосудистых факторов риска (ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии и др.) в качестве первичной профилактики предпочтение отдается ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), агонистам рецепторов ГПП-1, как и в случае подтвержденных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП 1–3а стадий. При постановке диагноза «сердечная недостаточность» приоритет отдается ингибиторам НГЛТ-2 [4, 13]. В случае противопоказаний для их назначения или плохой переносимости в качестве альтернативы применяют другие группы препаратов.

Патогенетически оправданным может быть назначение ПСМ – препаратов, стимулирующих секрецию инсулина.

Данные препараты применяются в клинической практике с середины прошлого столетия, их эффективность и безопасность также хорошо изучены [30–32].

Производные сульфонилмочевины можно комбинировать со всеми сахароснижающими препаратами, кроме инсулина короткого действия.

Высокоселективные ПСМ (глимепирид, гликлазид) сохранили свои позиции в международных алгоритмах лечения благодаря высокой эффективности (на фоне монотерапии HbA1c снижался на 1–2%), быстрому достижению сахароснижающего эффекта, невысокой цене, определяющей доступность лечения.

Несмотря на единый механизм действия, ПСМ различаются по сахароснижающей активности, рецепторной селективности, длительности действия и путям элиминации. К основным недостаткам ПСМ относят риск развития гипогликемических состояний и прибавки массы тела [4, 30]. В связи с этим вопросы безопасности такой терапии остаются актуальными.

Гипогликемия на фоне применения ПСМ является результатом стимуляции секреции инсулина,

Таблица 5. Потенциальные молекулярные механизмы, вовлеченные в протективный эффект метформина в отношении сердечно-сосудистой системы

Инфаркт миокарда	Гипертрофия миокарда	Сердечная недостаточность	Диабетическая кардиомиопатия
Уменьшение эндотелиальной дисфункции Уменьшение продукции АФК Уменьшение НАДФН-оксидазы Уменьшение MnSOD Увеличение PGC-1 α , eNOS Уменьшение стресса ER Уменьшение КПП Уменьшение ICAM-1 Уменьшение VCAM-1 Уменьшение mPTR Увеличение аденозина Уменьшение апоптоза	Уменьшение синтеза белков (mTOR, eEF2K) Уменьшение транскрипции (NFAT, MAPK)	Уменьшение эндотелиальной дисфункции Увеличение PGC-1 α , eNOS Уменьшение апоптоза Уменьшение фиброза Уменьшение TGF- β	Уменьшение эндотелиальной дисфункции Уменьшение апоптоза Увеличение аутофагии Увеличение метаболического обмена Увеличение утилизации глюкозы Увеличение чувствительности к инсулину Уменьшение фиброза Уменьшение TGF- β Уменьшение NOS Уменьшение продукции АФК

Примечание. АФК – активные формы кислорода, НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, MnSOD – митохондриальная марганцевая супероксиддисмутаза, PGC-1 α – 1 α -коактиватор γ -рецептора, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, ER – эндоплазматический ретикулум, КПП – конечные продукты гликирования, ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1, VCAM-1 – сосудистая молекула клеточной адгезии 1, mPTR – митохондриальная Ca²⁺-зависимая пора, PGC-1 α – α -1-коактиватор γ -рецептора, mTOR – мишень рапамицина млекопитающих, eEF2K – эукариотический фактор элонгации 2, NFAT – нуклеарный фактор активированных Т-лимфоцитов, MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа, TGF- β – трансформирующий фактор роста β .



даже если концентрация глюкозы в крови низкая.

Меньший или больший риск развития гипогликемией связан с нарушением режима питания, физиологическими ограничениями в питании, чрезмерной физической нагрузкой, а также с фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами ПСМ. Высоко-селективные ПСМ (глимепирид, гликлазид) предпочтительнее других ПСМ у пациентов с СД 2 типа из-за низкого риска гипогликемией и нейтральности в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний [31].

Комбинирование метформина и ПСМ обосновано с точки зрения воздействия на фундаментальные механизмы развития СД 2 типа. С учетом персонализированного подхода к лечению ПСМ безопасны (нейтральны) у пациента с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми факторами риска, атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (не рекомендован глибенкламид), хронической болезнью почек (до 4-й стадии, глибенкламид не рекомендован при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²). В случае выраженной декомпенсации сердечной недостаточности ПСМ назначают с осторожностью [4, 13].

Механизм действия этой группы препаратов основан на взаимодействии с мембранными рецепторами сульфонилмочевины 1 (Sulfonylurea Receptor 1 – SUR-1) β-клеток, связанными с аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимыми К-каналами. ПСМ приводят к закрытию АТФ-зависимых К-каналов, деполяризации клеточной мембраны, ионы Са⁺⁺ активно поступают в цитоплазму β-клеток, клетка сокращается, инсулин высвобождается в кровотоки. Нарушение функции β-клеток, как известно, является важным патогенетическим звеном СД 2 типа [33]. Нарушение функции β-клеток характеризуется [34]:

- ✓ снижением или потерей первой фазы секреции инсулина;
- ✓ нарушением секреции инсулина в ответ на другие (негликемические) стимулы (аминокислоты);

✓ повышением уровня проинсулина;

✓ снижением секреции инсулина суммарно, суточно и др.

Без сомнения, нарушение функции β-клеток является генетической проблемой. Однако четких маркеров пока не установлено. Нельзя исключать влияние факторов внешней среды, ожирения, инсулинорезистентности и гиперлипидемии.

Назначение ПСМ позволяет синхронизировать работу β-клеток, предотвратить постпрандиальную гипергликемию и тем самым развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Периферическое (экстрапанкреатическое) действие ПСМ, вероятно, обусловлено повышением инсулинемии, снижением глюкозотоксичности.

Постпрандиальная инсулинемия ассоциируется со снижением продукции глюкозы печенью и улучшением утилизации глюкозы периферическими тканями [35].

Как было отмечено ранее, ПСМ различаются селективностью связывания с SUR-1 на мембранах β-клеток и способностью диссоциировать с данным рецептором [36]. Чем выше степень связывания с SUR, тем больше препарат стимулирует АТФ-зависимые К⁺-каналы, тем выше эндогенная секреция инсулина β-клетками. Приоритет в выборе имеют препараты с высокой биодоступностью, со способностью быстрого взаимодействия с рецептором на β-клетке, а также с быстрой диссоциацией с рецептором. Такими свойствами обладает глимепирид, который характеризуется 100%-ной биодоступностью, практически не зависящей от приема пищи.

Уникальность глимепирида обусловлена способностью связываться с субъединицей SUR-X на мембранах β-клеток (молекулярная масса – 65 кДа), тогда как другие ПСМ связываются с субъединицей SUR-1 с молекулярной массой 140 кДа [37]. Это обеспечивает более ранний эффект глимепирида на секрецию инсулина β-клетками по сравнению с другими ПСМ. Как следствие, влияние

именно на прандиальную инсулинемию и обеспечение функционирования β-клеток, физиологического к физиологическому. Высокая способность (в десять раз больше, чем у глибенкламида) к диссоциации с рецептором обеспечивает длительную сохранность функционирования β-клеток и снижение риска гипогликемией [38].

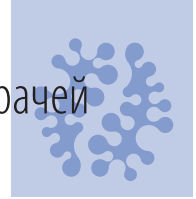
В ряде экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro* установлено, что соотношение «уровень инсулина/уровень гликемии» было самым низким у глимепирида. Так, общий прирост инсулина в плазме к общему снижению глюкозы в крови для глимепирида составил 0,03, для гликлазида – 0,11, глибенкламида – 0,16. Минимальная секреция инсулина, стимулированная глимепиридом, обеспечивает максимальное снижение уровня гликемии [38].

Препарат полностью метаболизируется в печени и имеет двойной путь выведения: 60% с мочой и 40% с калом, что позволяет использовать его у пациентов с умеренной почечной недостаточностью.

Действие глимепирида было изучено у пациентов с нарушением функции почек. У большинства больных со сниженной СКФ глимепирида в дозе 1–4 мг было достаточно, чтобы достичь целевых значений гликемии. Всего 1 мг/сут требовалось больным с выраженными поражениями почек (СКФ < 22 мл/мин/1,73 м²). Полагают, что повышение относительного клиренса препарата при хронической болезни почек может быть связано с нарушением связывания его с белками. Установлено, что при поражении почек часть глимепирида находится в несвязанном состоянии [39]. При повторных приемах препарат не кумулируется.

В последнее время показания для применения глимепирида у больных СД 2 типа и хронической болезнью почек расширились. Несмотря на ограниченное назначение ПСМ у пациентов с ХБП, глимепирид разрешен при 4-й стадии заболевания, по некоторым данным, даже при 5-й (додиализной).

Лечение следует начинать с минимальной дозы 1 мг, при необходи-



мости постепенно изменяя ее под контролем гликемии [40].

Важным моментом также является отсутствие различий фармакокинетики глимепирида у лиц пожилого и молодого возраста. В рекомендациях экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) 2013 г., ADA 2014 г., Канадской диабетической ассоциации 2013 г. особое внимание уделено сахароснижающей терапии у пациентов пожилого возраста. На основании оценки безопасности четырех препаратов – глибенкламида, гликлазида, глимепирида, глипизида, используемых в лечении СД 2 типа у пожилых, приведенной экспертами IDF, глибенкламид (Глибурид) не рекомендован пациентам старше 60 лет. С учетом низкого риска гипогликемий, а также удобства применения глимепирид, наравне с гликлазидом, имеет преимущества перед другими ПСМ.

В рекомендациях IDF 2013 г., ADA 2014 г., РАЭ 2011 г., базирующихся на результатах крупномасштабных международных клинических исследований ADVANCE, ACCORD, VADT, в которых оценивалась роль сахароснижающей терапии в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, отмечено, что сердечно-сосудистые осложнения и летальный исход чаще наблюдались при интенсифицированном снижении гликемии, наличии гипогликемических эпизодов, особенно тяжелых. Глимепирид отвечает всем требованиям сердечно-сосудистой безопасности и способствует профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [41].

Глимепирид обладает слабым сродством с АТФ-чувствительными К-каналами кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. С угнетением этих каналов связаны такие побочные эффекты ПСМ, как снижение коронарного кровотока и удлинение времени миокардиальной реполяризации. Благодаря этому не нарушается адаптация миокарда к условиям ишемии. Препарат также угнетает повышенную агрегацию тромбоцитов, снижая риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД 2 типа [42, 43].

Глимепирид Канон (ЗАО «Канон-фарма продакшн») биоэквивалентен препарату Амарил (рис. 5), обладает высокой сахароснижающей активностью и низким риском развития гипогликемических состояний.

Глимепирид Канон выпускается в дозах 1, 2, 3 и 4 мг. Это облегчает подбор индивидуальной эффективной и максимально безопасной (гипогликемия, повышение массы тела) дозы.

Гликлазид – еще один представитель ПСМ, второй генерации, обладающий большей безопасностью и терапевтической эффективностью при меньшем риске гипогликемических состояний. Гликлазид остается приоритетным ПСМ и в настоящее время. К его особенностям следует отнести высокое сродство с SUR-1 и очень низкое сродство с SUR-2. Известно, что SUR-2 имеют внепанкреатическую локализацию. Они экспрессируются на клеточных мембранах других тканей и, что очень важно, на мембранах кардиомиоцитов.

Селективность гликлазида к SUR-1 и SUR-2 различается примерно в 16 000 раз. Данное свойство гликлазида исключает его токсическое влияние на сердечно-сосудистую систему [44].

Гликлазид улучшает периферическую утилизацию глюкозы, в частности миоцитами. Это действие согласуется с посттранскрипционным воздействием гликлазида на транспортеры глюкозы, в частности глюкозный транспортер 4 (ГЛЮТ-4). Гликлазид, снижая продукцию глюкозы в печени, улучшает гликемию натощак. Длительное использование гликлазида МВ способствует сохранению массы функционирующих β -клеток [45].

Гликлазид метаболизируется в печени. Его основной метаболит не влияет на гликемию, но обладает антиоксидантным и антикоагулянтным действием, что улучшает микроциркуляцию у больных сахарным диабетом и обеспечивает дополнительные преимущества у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В крупномасштабном исследовании ADVANCE с участием 11 140 пациентов

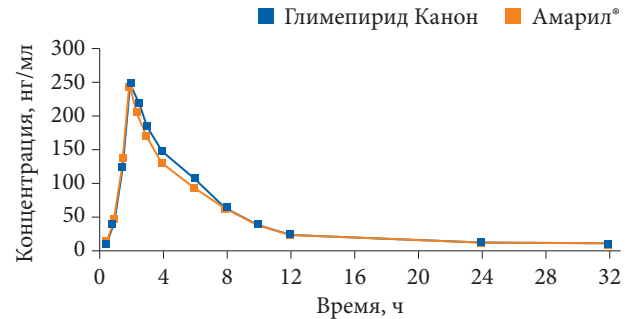


Рис. 5. Усредненная динамика концентрации глимепирида в плазме крови после приема сравнимых препаратов (в линейных координатах)

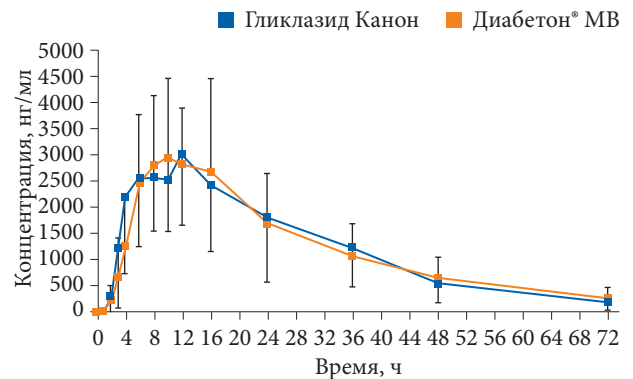


Рис. 6. Усредненная динамика концентрации гликлазида (таблетки медленного высвобождения) в плазме крови после приема сравнимых препаратов (в линейных координатах)

с СД 2 типа, имевших не менее одного дополнительного фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии, проводилась оценка влияния интенсивного контроля гликемии на частоту микрососудистых осложнений. Более агрессивная стратегия с применением гликлазида МВ (более 70% пациентов получали препарат в максимальной дозе 120 мг/сут) способствовала тому, что средний уровень HbA1c в данной группе в конце исследования оказался на 0,67% меньше, чем в группе стандартного лечения. Гликемия натощак в среднем снизилась на 1,22 ммоль/л. Последующий анализ результатов исследования ADVANCE показал, что из 11 140 пациентов 69,7% достигли целевого гликемического контроля (HbA1c \leq 7,0%) или снижения гликемии более чем на 10%. Лучший гликемический контроль был получен у пациентов с меньшей длительностью заболевания и с более мягким течением СД.

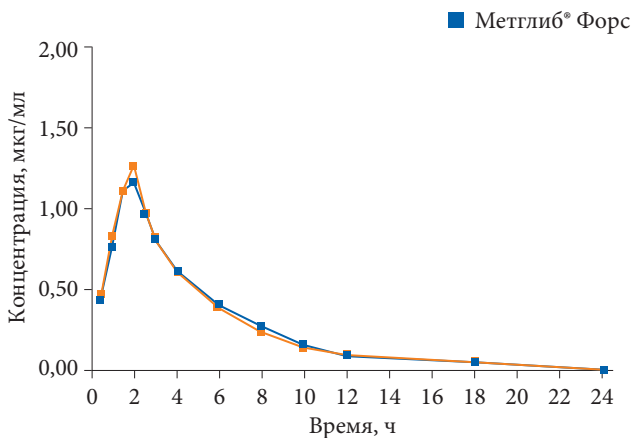
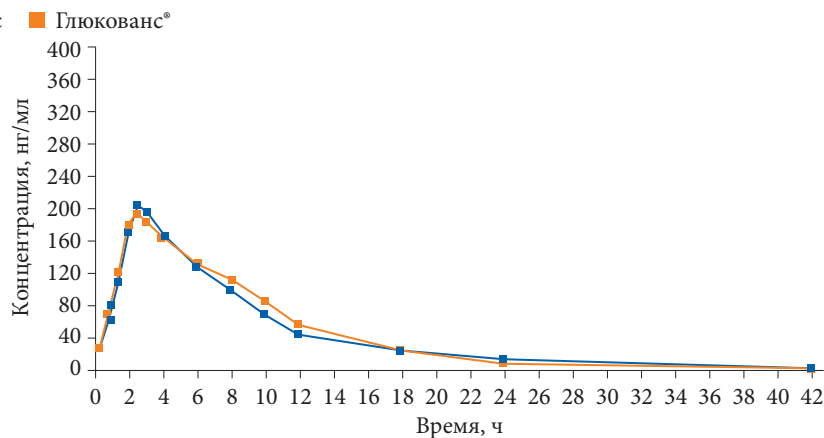
**А****Б**

Рис. 7. Усредненная динамика концентрации метформина (А) и глибенкламида (Б) в плазме крови после приема сравниваемых препаратов (в линейных координатах)

Исследование продемонстрировало необходимость более раннего начала терапии гликлазидом для лучшего контроля диабета [46].

Дополнительный анализ данных этого исследования, представленный на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета в 2010 г., продемонстрировал, что интенсивный контроль гликемии позволил не только достоверно снизить риск развития протеинурии у пациентов с клиническими проявлениями диабетической нефропатии, но и обеспечить ее регресс у 57% больных. В некоторых случаях наблюдалась ремиссия до нормоальбуминурии. Доза гликлазида у пациентов с диабетической нефропатией также доходила до 120 мг/сут.

На основании полученных данных для гликлазида было зарегистрировано новое показание для применения – профилактика сосудистых осложнений СД путем интенсивного контроля гликемии. Необходимо также отметить, что указанное исследование послужило поводом для выпуска на фармацевтический рынок гликлазида в дозе 60 мг для более простого режима титрования и достижения максимально эффективной дозы, равной 120 мг/сут. Гликлазид Канон (ЗАО «Канонфарма продакшн») представляет собой гликлазид пролонгированного высвобождения. Препарат выпускается в дозах 30 и 60 мг. Гликлазид Канон полностью биоэквивалентен Диабетону МВ (рис. 6).

Как было сказано ранее, монотерапия при СД 2 типа редко дает ожидаемый результат. Практически две трети пациентов не достигают целевого уровня HbA1c на фоне применения одного препарата. Так, согласно результатам исследования UKPDS, через два-три года от начала терапии диетой и одним сахароснижающим препаратом только 30% больных достигали уровня HbA1c менее 7%, а спустя девять лет – только 25% [47]. В связи с этим возникает необходимость интенсификации сахароснижающей терапии, назначения двух и более препаратов с разными механизмами действия.

В этой связи важнейшим этапом на пути интенсификации фармакотерапии СД 2 типа стало создание фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов, значительно улучшающих приверженность пациентов терапии.

В целом комбинированная сахароснижающая терапия имеет ряд неоспоримых преимуществ. Во-первых, спектр действия комбинированных препаратов охватывает различные патофизиологические механизмы СД 2 типа, при этом происходит потенцирование их эффектов. Во-вторых, использование каждого компонента препарата в более низких суточных дозах по сравнению с монотерапией приводит к уменьшению частоты нежела-

тельных явлений и улучшению переносимости лечения. Еще одним достоинством комбинированной терапии является простота титрации дозы для пациента и врача, что также повышает приверженность терапии [48].

Заключение

ЗАО «Канонфарма продакшн» более 20 лет работает на российском рынке и производит препараты для больных сахарным диабетом: Гликлазид Канон в дозах 30 и 60 мг с пролонгированным высвобождением действующего вещества, Глимепирид Канон в дозах 1, 2, 3 и 4 мг, Глидика® М (комбинация 2 мг глимепирида и 500 мг метформина), Метформин Канон в дозах 500, 850 и 1000 мг и Метформин Лонг Канон в дозах 500, 750 и 1000 мг, Метглиб® и Метглиб® Форс (комбинация метформина и глибенкламида). В состав Метглиб® входит 400 мг метформина и 2,5 мг глибенкламида, Метглиб® Форс – 500 мг метформина и 2,5/5,0 мг глибенкламида. Препарат биоэквивалентен референтному препарату Глюкованс и имеет фармакоэкономические преимущества в связи с необходимостью проведения длительного курсового лечения (рис. 7).

Препараты ЗАО «Канонфарма продакшн» по эффективности не уступают оригинальным препаратам. Кроме того, они более доступны по цене. ☺



Литература

1. <http://www.emro.who.int/noncommunicable-diseases/diabetes/index.html>.
2. Nickerson H.D., Dutta S. Diabetic complications: current challenges and opportunities // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2012. Vol. 5. № 4. P. 375–379.
3. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M. et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study) // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016. Vol. 115. P. 90–95.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019.
5. Abdullah A., Peeters A., de Courten M., Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 89. № 3. P. 309–319.
6. Verma S., Hussain M.E. Obesity and diabetes: an update // *Diabetes Metab. Syndr.* 2017. Vol. 11. № 1. P. 73–79.
7. Gastaldelli A., Gaggini M., DeFronzo R.A. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio metabolism study // *Diabetes.* 2017. Vol. 66. № 4. P. 815–822.
8. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice // *Prim. Care.* 1999. Vol. 26. № 4. P. 771–789.
9. Ahren B., Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention // *Diabetes Obes. Metab.* 2005. Vol. 7. № 1. P. 2–8.
10. Stefan N., Staiger H., Wagner R. et al. A high-risk phenotype associates with reduced improvement in glycaemia during a lifestyle intervention in prediabetes // *Diabetologia.* 2015. Vol. 58. № 12. P. 2877–2884.
11. Wondmkun Y.T. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: associations and therapeutic implications // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020. Vol. 13. P. 3611–3616.
12. Consentino F., Grant P., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41. № 2. P. 255–323.
13. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020 // *Diabetes Care.* 2020. Vol. 43. Suppl. 1. P. S14–S31.
14. Huang Y., Cai X., Mai W. et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2016. Vol. 355. ID i5953.
15. Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F. et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 7. P. 1665–1673.
16. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений // *Российский кардиологический журнал.* 2019. Т. 24. № 4. С. 83–91.
17. Аметов А.С., Кривошеева А.А. Профилактика развития сахарного диабета 2 типа // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2017. № 4. С. 14–25.
18. Rojas L.B., Gomes M.B. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013. Vol. 5. № 1. P. 6.
19. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents // *Endocr. Rev.* 2019. Vol. 40. № 6. P. 1447–1467.
20. Rena G., Hardie G.G., Pearson E.A. The mechanisms of action of metformin // *Diabetologia.* 2017. Vol. 60. № 9. P. 1577–1585.
21. He L., Sabet A., Djedjos S. et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein // *Cell.* 2009. Vol. 137. № 4. P. 635–646.
22. McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract // *Diabetologia.* 2016. Vol. 59. № 3. P. 426–435.
23. Preiss D., Dawed A., Welsh P. et al. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 3. P. 356–363.
24. Lien F., Berthier A., Bouchaert E. et al. Metformin interferes with bile acid homeostasis through AMPK–FXR crosstalk // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124. № 3. P. 1037–1051.
25. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. № 8. P. 129–130.
26. Scarpello J.H. Improving survival with metformin: the evidence base today // *Diabetes Metab.* 2003. Vol. 29. № 4. Pt. 2. P. 6S36–6S43.
27. Nesti L., Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: a review of experimental and clinical data // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017. Vol. 27. № 8. P. 657–669.
28. Holden S.E., Jenkins-Jones S., Currie C.J. Association between insulin monotherapy versus insulin plus metformin and the risk of all-cause mortality and other serious outcomes: a retrospective cohort study // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 5. P. e0153594.



29. Brown J.B., Conner C., Nichols G.A. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 3. P. 501–506.
30. Manta A., Peppas M. Sulfonylureas as treatment choice in diabetes mellitus: where are we now? // <https://www.oatext.com/sulfonylureas-as-treatment-choice-in-diabetes-mellitus-where-are-we-now.php>.
31. Basit A., Riaz M., Fawwad A. Glimepiride: evidence-based facts, trends, and observations (GIFTS) // *Vasc. Health Risk Manag.* 2012. Vol. 8. P. 463–472.
32. Sola D., Rossi L., Schianca G.P. Sulfonylureas and their use in clinical practice // *Arch. Med. Sci.* 2015. Vol. 11. № 4. P. 840–848.
33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
34. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
35. Аметов А.С., Камынина Л.А., Ахмедова З.А. Глюкозо- и липотоксичность – взаимоотягощающие факторы при сочетании сахарного диабета тип 2 и ожирения // *Врач*. 2014. № 4. С. 20–23.
36. Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and β -cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2003. Vol. 46. № 1. P. 3–9.
37. Korytkowski M., Thomas A., Reid L. et al. Glimepiride improves both first and second phases of insulin secretion in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. № 9. P. 1607–1611.
38. Martin S., Kolb H., Beuth J. et al. Change in patients' body weight after 12 months of treatment with glimepiride or glibenclamide in type 2 diabetes: a multicentre retrospective cohort study // *Diabetologia*. 2003. Vol. 46. № 12. P. 1611–1617.
39. Rosenkranz B., Profozic V., Metelko Z. et al. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment // *Diabetologia*. 1996. Vol. 39. № 12. P. 1617–1624.
40. Зайцева Н.В. Препараты сульфонилмочевины в терапии сахарного диабета 2 типа: свойства, эффективность, безопасность глимепирида // Эффективная фармакотерапия. 2014. Выпуск 39. Эндокринология. № 4. С. 26–32.
41. Шустов С.Б., Ромашевский Б.В., Лысенко А.Г. Влияние Амарила® на углеводный, липидный обмен и гемодинамику у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2001. № 4. С. 42–45.
42. Song D.K., Ashcroft F.M. Glimepiride block of cloned beta-cell, cardiac and smooth muscle K(ATP) channels // *Br. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 133. № 1. P. 193–199.
43. Mocanu M.M., Maddock H.L., Baxter G.F. et al. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide // *Circulation*. 2001. Vol. 103. № 25. P. 3111–3116.
44. Inoue H., Ferrer J., Welling C.M. et al. Sequence variants in the sulfonylurea receptor (SUR) gene are associated with NIDDM in Caucasians // *Diabetes*. 1996. Vol. 45. № 6. P. 825–831.
45. Kalra S., Aamir A.H., Raza A. et al. Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: a consensus statement // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 19. № 5. P. 577–596.
46. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
47. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
48. Мкртумян А.М. Оптимизация лечения сахарного диабета 2 типа: комбинированная терапия фиксированной дозой амарила® и метформина (Амарил® М) // Эффективная фармакотерапия. 2015. Эндокринология. № 2. С. 18–24.

Type 2 Diabetes: What a Clinician Should Know

E.V. Biryukova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, S.V. Podachina, PhD¹

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

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Elena V. Biryukova, lena@obsudim.ru

Type 2 diabetes mellitus is a serious medical and social problem, caused by the epidemic growth rate of morbidity and chronic complications development leading to early disability, the decrease in the quality of life and early death of patients.

To date, it has been established that the prevention of diabetic complications is based on optimal hypoglycemic therapy with the achievement of target metabolic parameters from the moment of diagnosis of type 2 diabetes until the end of life.

With a large hypoglycemic potential and the ability to maintain glycemic control as the disease progresses, it is associated the therapy that simultaneously affects various disorders.

The article discusses the possibilities of metformin, sulfonylureas, and fixed combinations.

Key words: diabetes mellitus, glycated hemoglobin, metformin, sulfonylureas, combined hypoglycemic therapy

ПАЦИЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СД 2-го ТИПА

МЕТФОРМИН И ЕГО ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ



Терапия
инсулинорезистентности
на любом этапе¹



Разнообразие схем для
повышения приверженности
к лечению⁵



Новый уровень комфорта
в лечении пациентов²



Интенсификация терапии
без риска гипогликемий³



Низкие дозы для повышения
профиля безопасности⁴

- Производство по стандартам GMP⁶
- Субстанции мировых лидеров
- Прошли испытания Росздравнадзора⁷
- Доступны по цене



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

www.canonpharma.ru



ЗАО «Канонфарма продакшн»
г. Щелково, Московская обл., ул. Заречная, д. 105,
Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63

¹ ИМП Метформин Канон ЛП-001724; ² ИМП Метформин Лонг Канон ЛП-004315; ³ ИМП Глидика® М ЛП-005081; ⁴ ИМП Метглиб® ЛП-001954; ⁵ ИМП Метглиб® Форс ЛП-003571; ⁶ GMP-0097-000520/20; ⁷ Протоколы испытаний № 1326ДК-11/20, 1327ДК-11/20, 1328ДК-11/20, 1329ДК-11/20 от 11 сентября 2020 г.



Актуальность результатов международного наблюдательного клинического исследования ADVANCE: 20 лет спустя

В середине ноября 2020 г. в формате онлайн состоялся семинар Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии. Проведение мероприятия было поддержано Российской организацией эндокринологов.

В рамках семинара ведущие российские эксперты обсудили актуальность результатов международного наблюдательного клинического рандомизированного исследования ADVANCE, в котором оценивалось влияние интенсивного контроля гликемии и артериального давления на частоту развития микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. По мнению выступающих, уроки исследования ADVANCE не теряют своей значимости. Сегодня как никогда необходим многофакторный подход при ведении пациентов с сахарным диабетом.

Возможности интенсивного гликемического контроля в исследовании ADVANCE

Как отметил заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Александр Сергеевич АМЕТОВ, сахарный диабет (СД) 2 типа – постоянно прогрессирующее заболевание, ассоциированное прежде всего с гипергликемией. Его патогенез гетерогенен. Развитие СД 2 типа может быть обусловлено как врожденными, так и приобретенными факторами. К первым следует отнести генетическую обусловленность. Установлено, что некоторые генотипы могут влиять на функцию и выживаемость β -клеток. Не исключается, что определенные концентрации глюкозы способны усиливать экспрессию генов, что первично будет приводить к разворачиванию клиники СД. Среди приобретенных факторов важную роль играют глюко-

зотоксичность, липотоксичность, откладывание амилоида, хроническое воспаление и др.¹

Очевидно, что глюкозотоксичность – один из ключевых факторов прогрессирования СД 2 типа и формирования диабетических осложнений. Глюкозотоксичность приводит к нарушению чувствительности клеток к глюкозе, нарушению продукции инсулина. При своевременной нейтрализации глюкозотоксичности эти процессы обратимы, в отсутствие контроля гликемии только усиливаются.

В связи со сказанным при СД 2 типа необходимо управлять не только гипергликемией, но и другими метаболическими нарушениями. Это в свою очередь диктует назначение многофакторной терапии. На сегодняшний день в лечении СД 2 типа применяется большое количество препаратов, направленных на регуляцию секреции инсулина. Самой изученной групп-

пой являются производные сульфонилмочевины, применяемые с конца 1940-х гг. Производные сульфонилмочевины воздействуют на β -клетки поджелудочной железы, осуществляя инсулин-стимулирующий эффект через АТФ-зависимые калиевые каналы. Они оказывают панкреатический эффект – улучшают чувствительность β -клеток поджелудочной железы к глюкозе, усиливают секрецию инсулина, а также внепанкреатический – снижают базальную продукцию глюкозы печенью, потенцируя захват глюкозы мышцами, стимулируя липогенез и снижая уровень свободных жирных кислот в жировой ткани. Однако их прием ассоциируется с повышенным риском гипогликемии, который значительно различается у разных препаратов данной группы. Именно поэтому в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения производные сульфонилмочевины указаны как препараты второго ряда для интенсификации терапии². В качестве первого препара-

¹ Marchetti P, Dotta F, Lauro D, Purrello F. An overview of pancreatic beta-cell defects in human type 2 diabetes: implications for treatment // Regul. Pept. 2008. Vol. 146. № 1–3. P. 4–11.

² World Health Organization. Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus, 2018 // <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272433/9789241550284-eng.pdf>. Дата доступа 28.01.2021.



Онлайн-семинар Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии

та показан метформин. Эксперты Всемирной организации здравоохранения также отметили, что для интенсификации терапии СД 2 типа требуется назначение инсулина длительного действия.

В ряде исследований была доказана эффективность, безопасность и целесообразность многофакторного подхода к управлению СД 2 типа, в том числе с применением производных сульфонилмочевины. Так, в датском рандомизированном исследовании STENO-2 с участием 160 пациентов с СД 2 типа и микроальбуминурией, у которых исходный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составлял 8,4%, в качестве сахароснижающей терапии использовали гликлазид. Применение гликлазида способствовало снижению риска смерти на 46%, сердечно-сосудистых событий – на 59%. Исследователи сделали вывод, что долгосрочное, интенсивное вмешательство, направленное на устранение множественных факторов риска у пациентов с СД 2 типа и микроальбуминурией, уменьшает риск микро- и макрососудистых событий³.

Наиболее знаменательным в мировой диабетологии стало двухфакторное рандомизированное контролируемое исследование

ADVANCE, в котором приняли участие 11 140 пациентов с СД 2 типа из 215 клинических центров 20 стран. Оно должно было ответить на вопрос: может ли интенсивное медикаментозное лечение, направленное на снижение артериального давления и глюкозы в крови, уменьшить риск макро- (инсульт, инфаркт миокарда и сердечно-сосудистая смерть) и микрососудистых (возникновение или прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии) осложнений. Пациенты были рандомизированы на группы стандартного и интенсивного контроля гликемии. В группе интенсивного контроля в качестве основного препарата больные получали оригинальный гликлазид МВ (Диабетон® МВ).

Выбор препарата был обусловлен тем, что Диабетон® МВ – высокотехнологичная композиция активной субстанции, обеспечивающая 24-часовое действие при однократном приеме. Диабетон® МВ способствует достижению быстрого и долгосрочного гликемического контроля. Применение препарата может отсрочить назначение инсулина более чем на 14 лет, что на шесть лет дольше, чем при использовании глибенкламида. Кроме того, Диабетон® МВ оказывает про-

тективный эффект в отношении сердечно-сосудистой патологии благодаря антиоксидантному действию и изученному профилю безопасности, прежде всего это касается снижения риска гипогликемий, что справедливо даже при применении максимально разрешенных доз (до четырех таблеток по 30 мг или двух таблеток по 60 мг)⁴.

В исследовании ADVANCE целевых значений гликемии достигли 91% получавших интенсивную комплексную терапию с препаратом Диабетон® МВ. Кроме того, на фоне приема гликлазида МВ отмечено статистически значимое снижение риска микро- и макрососудистых событий. Диабетон® МВ также продемонстрировал нефропротективный эффект.

В международном наблюдательном исследовании EASYDia доказано, что сахароснижающий эффект гликлазида МВ зависит от исходного уровня HbA1c: чем он выше, тем более выражено сахароснижающее действие⁵.

Заканчивая выступление, профессор А.С. Аметов подчеркнул преимущества интенсифицированной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа с использованием гликлазида МВ, обладающего уникальными свойствами и механизмом действия.

Нефропротекция в исследовании ADVANCE: начало большого пути

Продолжила тему директор Института диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, академик РАН, д.м.н., профессор Марина Владимировна ШЕСТАКОВА. Выступающая отметила, что,

согласно данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2019 г. экспертами Международной федерации диабета, за последние десятилетия количество больных СД значительно возросло, составив 463 млн. В отсутствие эффек-

тивных мер к 2030 г. их число может увеличиться до 578 млн, к 2045 г. – до 700 млн.

Согласно официальной статистике, в России в 2019 г. на учет состояло только 4,8 млн человек. В то же время реальное число больных могло достигать 8,3 млн, или 6,1% населения⁶. Последние российские данные подтверждают выводы международных спе-

³ Gaede P, Vedel P, Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. № 5. P. 383–393.

⁴ Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U. et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // Eur. J. Clin. Invest. 2004. Vol. 34. № 8. P. 535–542.

⁵ 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. P. 30.

⁶ International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 9th ed., 2019 // <https://diabetesatlas.org/en/>. Дата доступа 28.01.2021.



циалистов – больных фактически в два раза больше⁷.

Актуальность проблемы обусловлена высоким риском развития осложнений СД, наиболее значимым из которых представляется диабетическая нефропатия, ассоциированная с ранней инвалидизацией и смертью больных. Патология почек встречается у каждого третьего пациента с СД в мире. В России таких около 500 тыс.⁸

Не следует забывать о тесной связи между заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы. Установлено, что острая или хроническая дисфункция одного органа ведет к острой или хронической дисфункции другого. При этом развиваются такие патофизиологические состояния, как кардиоренальный или ренокардиальный синдром.

Какие факторы в большей степени определяют кардиоренальные риски у пациентов с почечной патологией? Прежде всего это скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и величина альбуминурии. Снижение СКФ и альбуминурия у больных СД 2 типа свидетельствуют о развитии почечной недостаточности и повышении риска общей и сердечно-сосудистой смерти. При этом СКФ признана более значимым фактором риска, чем уровень альбуминурии⁹.

Поражение почек при СД обусловлено воздействием метаболических и гемодинамических факторов. Основным метаболическим фактором, инициирующим развитие диабетической нефропатии, является гипергликемия. С нею связаны такие факторы,

как конечные продукты гликирования, полиоловый обмен, протеинкиназа С. К ведущим гемодинамическим факторам относят внутриклубочковую и системную гипертензию. Изменения функции почек приводят к формированию гломерулосклероза, который сопровождается развитием протеинурии и снижением СКФ.

Лечение диабетической нефропатии прежде всего ассоциируется с эффективным контролем гликемии (достижением целевых значений HbA1c) и артериального давления.

Нефропротективный эффект гликлазида МВ продемонстрирован в исследовании ADVANCE. Как было сказано ранее, исследователи оценивали вклад двух независимых стратегий по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД. В качестве препарата в группе интенсивного контроля гликемии использовали гликлазид МВ (Диабетон® МВ), в группе интенсивного контроля артериального давления – Нолипрел® (фиксированную комбинацию индапамида и периндоприла). Через пять лет наблюдения средний уровень HbA1c в группе интенсивной терапии составил 6,5 против 7,3% в группе стандартной терапии. Более интенсивная стратегия с применением препарата Диабетон® МВ способствовала снижению относительного риска микро- и макрососудистых событий на 10%. Так, риск прогрессирования и развития нефропатии уменьшился на 21%, микроальбуминурии – на 30%¹⁰. У пациентов

с хронической болезнью почек, получавших интенсивную терапию гликлазидом МВ, риск развития терминальной почечной недостаточности и почечной смерти снизился на 65%, у лиц без таковой – на 85%.

При этом нефропротективное действие оригинального гликлазида МВ отмечено на всех стадиях почечного континуума: при нормоальбуминурии (впервые возникшая микроальбуминурия), прогрессировании микроальбуминурии, макроальбуминурии, терминальной хронической почечной недостаточности.

Результаты масштабного исследования ADVANCE в значительной степени повлияли на изменение показаний для применения препарата Диабетон® МВ. В частности, было добавлено такое показание, как профилактика осложнений СД – снижение риска макрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых (инфаркт миокарда, инсульт) осложнений у пациентов с СД 2 типа путем интенсивного гликемического контроля.

Ответ на вопрос, действительно ли интенсивный гликемический контроль защищает почки при СД 2 типа, был получен в 2017 г. при проведении метаанализа результатов 14 рандомизированных клинических исследований, включая исследование ADVANCE. Целью метаанализа стала оценка почечных исходов у больных СД 1 и 2 типов на фоне интенсивного и стандартного лечения¹¹. Только в исследовании ADVANCE интенсивная стра-

⁷ Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 10. С. 4–13.

⁸ Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 160–169.

⁹ Rawshani A., Rawshani A., Franzén S. et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 7. P. 633–644.

¹⁰ ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.

¹¹ Ruospo M., Saglimbene V.M., Suetonia P.C. et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 2017. № 6. CD010137.



Онлайн-семинар Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии

тегия с применением Диабетона МВ привела к снижению риска развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности. В остальных исследованиях, включенных в метаанализ, интенсивный гликемический контроль не имел значимых преимуществ в отношении таких исходов, как риск развития терминальной почечной недостаточности и уровень СКФ, но оказывал влияние на возникновение и прогрессирование микроальбуминурии. По словам докладчика, такие результаты исследования

ADVANCE могут быть обусловлены выбором препарата. Гликлазид МВ существенно отличается от других представителей производных сульфонилмочевины. Аминоазабициклооктильное кольцо гликлазида действует как ловушка свободных радикалов, препятствуя развитию окислительного стресса. В 2018 г. нефропротективные свойства молекулы гликлазида МВ были доказаны результатами исследования ADVANCE¹².

Молекула гликлазида МВ подавляет НАДФ-Н-оксидазу, активи-

рует окислительную защиту (Mn-супероксиддисмутазу), эндотелиальную NO-синтазу, подавляет молекулы адгезии, а также снижает инфильтрацию макрофагов в клубочках.

В заключение профессор М.В. Шестакова подчеркнула, что результаты исследования ADVANCE продемонстрировали возможности нефропротекции препарата гликлазид МВ (Диабетон® МВ) у пациентов с СД 2 типа, что открывает большие перспективы в управлении заболеванием.

От ADVANCE к ADVANCE-ON: уроки, которые мы извлекли

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, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН подробно рассказал о дополнительной наблюдательной фазе исследования ADVANCE – ADVANCE-ON.

В исследовании ADVANCE-ON предполагалось проверить гипотезу о сохранении преимуществ интенсивного контроля гликемии в отдаленной перспективе.

В качестве первичных конечных точек исследования ADVANCE-ON были выбраны смерть от любой причины и макрососудистые осложнения (нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, смерть от любой сердечно-сосудистой причины). Вторичные конечные точки включали сердечно-сосудистую смерть, основные клинические макрососудистые события (необходимость

пересадки почки или проведения гемодиализа, смерть по причине болезни почек, ретинопатия). После заключительного визита в 2008 г. в рамках исследования ADVANCE пациентам было отменено ранее проводившееся лечение. Их перевели на схемы терапии в условиях реальной клинической практики. Попыток повлиять на выбор терапии лечащим врачом не предпринималось.

В исследовании ADVANCE-ON приняли участие 8494 пациента, закончивших исследование ADVANCE. 4283 из них ранее получали лечение в группе интенсивного контроля гликемии, 4211 – в группе стандартного. В 2013 г. на финальный визит к врачу пришло 2638 больных из группы интенсивного лечения, 2493 – из группы стандартной терапии¹³. Визит последнего пациента состоялся в 2014 г.

Частота применения производных сульфонилмочевины, включая гликлазид МВ, со временем снижалась в обеих группах. В исследовании ADVANCE гликлазид МВ получали 91% больных, в исследовании ADVANCE-ON – 24%. Частота применения инсули-

на в группе стандартной терапии возросла. Так, в исследовании ADVANCE потребность в инсулине в группе стандартной терапии составила 24%, в исследовании ADVANCE-ON – уже 44%.

Любой эффект, наблюдавшийся в исследовании ADVANCE-ON, расценивался как результат разницы контроля гликемии, достигнутый в исследовании ADVANCE. В группе интенсивного контроля гликемии во время последнего визита в период рандомизации в исследовании ADVANCE-ON средний уровень HbA1c составлял 6,5%, в группе стандартной терапии – 7,2%. Во время первого визита в рамках исследования ADVANCE-ON как в группе интенсивного контроля, так и в группе стандартного контроля средний уровень HbA1c соответствовал 7,3%. Значения HbA1c оставались сходными и в конце исследования ADVANCE-ON, составив 7,2 и 7,4% соответственно.

По мнению некоторых авторов, в исследованиях ADVANCE и ADVANCE-ON было доказано, что интенсивный гликемический контроль не влиял на макрососудистые осложнения. Однако на фоне интенсивной терапии частота сердечно-сосудистой смерти не повысилась, а самое главное,

¹² Kalra S., Khandelwal D., Bajaj S., Das A.K. Sulfonylureas at the glomerular battlefield // Eur. Endocrinol. 2018. Vol. 14. № 2. P. 15–17.

¹³ 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. № 15. P. 1392–1406.



значимо сократилось число случаев развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности и ретинопатии. Частота достижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности в группе интенсивной сахароснижающей терапии снизилась на 46%. Преимущества гликемического контроля с применением гликлазида МВ подтверждены и в отношении предупреждения основных клинически релевантных почечных осложнений.

Длительное наблюдение за участниками исследований ADVANCE и ADVANCE-ON позволило сделать вывод о наличии так называемого эффекта наследия (legacy effect) при проведении интенсивной сахароснижающей терапии препаратом гликлазид МВ. Интенсивный контроль гликемии, основанный на применении гликлазида МВ, обеспечивал снижение сердечно-сосудистого риска в течение десяти лет.

Безусловно, полученные в ходе исследований ADVANCE и ADVANCE-ON данные отличаются от результатов долгосрочного наблюдения в исследовании UKPDS. Это связано с тем, что в исследовании UKPDS когорта пациентов была моложе и имела небольшой стаж диабета по сравнению с пациентами в исследовании ADVANCE. Кроме того, в исследовании UKPDS терапия была назначена на раннем этапе СД, в исследовании ADVANCE – на продвинутой стадии, когда у пациентов уже были сердечно-сосудистые факторы риска.

«Положительный эффект в отношении контроля гликемии и снижения риска микро- и макрососудистых событий, без-

условно, связан с уникальными свойствами гликлазида МВ (Диабетона МВ)», – подчеркнул профессор А.М. Мкртумян.

Действие препарата гликлазид МВ не ограничивалось нефропротекцией. В исследовании ADVANCE-ON в группе интенсивного контроля гликемии на фоне применения гликлазида МВ у 62% пациентов с исходной альбуминурией наблюдался ее регресс, в ряде случаев до нормоальбуминурии.

Анализ данных исследования ADVANCE-ON позволил сделать следующий вывод: интенсивный контроль гликемии важен для профилактики тяжелых почечных осложнений и не ухудшает сердечно-сосудистый прогноз (не увеличивает риск смерти или сердечно-сосудистых событий) у пациентов с СД 2 типа. Кроме того, интенсивная стратегия лечения, основанная на применении гликлазида МВ, обеспечивает сохранность β -клеток. У получавших в течение пяти лет такую терапию в дальнейшем не возрастала потребность в инсулине, следовательно, β -клетки не подвергались избыточной стимуляции.

Далее выступающий акцентировал внимание аудитории на исследованиях и публикациях по результатам исследования ADVANCE. По словам профессора А.М. Мкртумяна, результаты исследования ADVANCE по-прежнему вызывают интерес медицинской общественности.

Полученные в исследовании ADVANCE данные заставили по-новому взглянуть на значимость достижения целевых уровней HbA1c у больных СД 2 типа. Выводы исследования стали пово-

дом проанализировать роль variability глюкозы и HbA1c как независимых факторов риска прогрессирования диабетических осложнений^{14, 15}. Установлено, что достижение целевого уровня HbA1c ассоциировалось с более низким риском макрососудистых событий и смерти, а также микрососудистых событий. В первом случае пороговое значение составляет 7,0%, во втором – 6,5%. Надо отметить, что доказательств достижения более низкого риска этих исходов при дальнейшем снижении уровня HbA1c не получено.

Результаты исследования ADVANCE-ON стали основанием для изучения роли ожирения как дополнительного фактора риска развития диабетических осложнений. Оказалось, что показатель отношения окружности талии к росту как индикатор риска развития осложнений в будущем имеет небольшое преимущество перед другими антропометрическими показателями. При этом оптимальные пороговые значения, по-видимому, одинаковы у лиц обоего пола и в других основных подгруппах, по крайней мере в популяции с диабетом¹⁶. В другом исследовании установлено, что индекс массы тела ассоциировался с риском развития макроальбуминурии, удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, достижением терминальной стадии почечной недостаточности и смерти¹⁷.

Проведено несколько анализов данных исследования ADVANCE для выявления генотипических ассоциаций с повышенным уровнем артериального давления или заболеваниями почек. Показано,

¹⁴ Zoungas S., Chalmers J., Ninomiya T. et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds // Diabetologia. 2012. Vol. 55. № 3. P. 636–643.

¹⁵ Hirakawa Y., Arima H., Zoungas S. et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 8. P. 2359–2365.

¹⁶ Rådholm K., Chalmers J., Ohkuma T. et al. Use of the waist-to-height ratio to predict cardiovascular risk in patients with diabetes: results from the ADVANCE-ON study // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20. № 8. P. 1903–1910.

¹⁷ Mohammedi K., Chalmer J., Herrington W. et al. Associations between body mass index and the risk of renal events in patients with type 2 diabetes // Nutr. Diabetes. 2018. Vol. 8. № 1. P. 7.



Онлайн-семинар Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии

что генотип СС гена PROX1 определяет начало диабета в раннем возрасте. По мнению ряда авторов, изучение связи генетических факторов как по отдельности, так и в совокупности с фенотипиче-

скими имеет большой потенциал для прогнозирования рисков. При этом шкала генетического риска позволяет дать их количественную оценку на раннем этапе СД 2 типа.

Подводя итог, профессор А.М. Мкртумян подчеркнул, что спустя 20 лет результаты исследования ADVANCE сохраняют свою актуальность как для клиницистов, так и для исследователей.

Интенсивный контроль артериального давления при сахарном диабете 2 типа: влияние результатов исследования ADVANCE на принципы терапии

Заведующая кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Жанна Давидовна КОБАЛАВА представила результаты исследования ADVANCE в отношении эффектов контроля артериального давления (АД), а также рассмотрела их роль в изменении принципов терапии больных СД 2 типа с артериальной гипертензией (АГ). Известно, что у больных СД наблюдается высокая вариабельность суточного профиля АД с недостаточным его снижением во время сна (ночной АГ), что ассоциировано с гипертрофией левого желудочка и микроальбуминурией, а также ортостатическая АГ и АГ в положении лежа^{18, 19}.

У больных СД рано начинает нарастать изолированная систолическая АГ, крайне высока распространенность скрытой АГ. Очевидно, что снижение АД имеет важное значение в предотвращении поражения органов-мишеней

и, как следствие, развития микро- и макрососудистых осложнений СД.

Что послужило основанием начать в 2000 г. такое амбициозное исследование, как ADVANCE?

Еще в 1993 г. в исследовании MRFIT было продемонстрировано, что при одинаковом уровне АД абсолютный сердечно-сосудистый риск в три раза выше у лиц с СД, чем у лиц без СД²⁰.

Позднее, в 1998 г., в исследовании HOT по оценке влияния достижения целевого уровня диастолического АД на частоту сердечно-сосудистых событий было установлено, что у пациентов с СД риск развития сердечно-сосудистых событий был в 2,5 раза выше, чем в общей популяции²¹. Необходимо отметить, что длительность наблюдения в исследовании HOT составила четыре года. В метаанализе 27 рандомизированных клинических исследований также было доказано, что при одинаковом уровне АД частота больших сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти почти в два раза выше

у больных СД по сравнению с лицами без СД²².

Важные данные получены в рамках метаанализа результатов 61 проспективного исследования. Так, была изучена информация в отношении 1 млн пациентов. Установлено, что у лиц среднего и пожилого возраста уровень АД связан с сердечно-сосудистой и общей смертностью сильной, прямой и непрерывной связью без признаков снижения риска по крайней мере до достижения АД 115/75 мм рт. ст.²³

Таким образом, предпосылками для проведения исследования ADVANCE послужил целый ряд нерешенных вопросов, касающихся потенциала антигипертензивной терапии, получения дополнительных преимуществ при снижении систолического АД менее 140 мм рт. ст., эффективности интенсивной антигипертензивной терапии, а также оценки взаимодополняющих эффектов от снижения АД и интенсивного контроля гликемии.

Комбинированными макрососудистыми конечными точками были инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть. Комбинированная макрососудистая точка – вновь возникшая или прогрессирующая

¹⁸ Cuspidi C., Meani S., Lonati L. et al. Short-term reproducibility of a non-dipping pattern in type 2 diabetic hypertensive patients // J. Hypertens. 2006. Vol. 24. № 4. P. 647–653.

¹⁹ Sowers J.R., Haffner S. Treatment of cardiovascular and renal risk factors in the diabetic hypertensive // Hypertension. 2002. Vol. 40. № 6. P. 781–788.

²⁰ Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // Diabetes Care. 1993. Vol. 16. № 2. P. 434–444.

²¹ Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group // Lancet. 1998. Vol. 351. № 9118. P. 1755–1762.

²² Turnbull F., Neal B., Algert C. et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. № 12. P. 1410–1419.

²³ Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. 2002. Vol. 360. № 9349. P. 1903–1913.



щая диабетическая нефропатия или ретинопатия.

Пациентам, рандомизированным в группу интенсивного лечения в исследовании ADVANCE, в условиях двойного слепого метода к обычной антигипертензивной терапии был добавлен препарат Нолипрел® (0,625 мг индапамида и 2,5 мг периндоприла) в течение первых трех месяцев по одной таблетке в день, затем препарат Нолипрел® форте (1,25 мг индапамида и 5,0 мг периндоприла).

Исследование ADVANCE также должно было ответить на вопрос: можно ли заменить или дополнить традиционную стратегию назначения антигипертензивных препаратов у пациентов с СД 2 типа?

Соответственно, новая прагматичная стратегия представляла собой существенное усиление антигипертензивной терапии за счет назначения комбинированного препарата, вне зависимости от наличия АГ в режиме стандартной терапии. Согласно традиционной стратегии, антигипертензивная терапия должна начинаться при АД 140/90 мм рт. ст. (на сегодняшний день 130/80 мм рт. ст.)²⁴. В исследовании ADVANCE также была предпринята попытка снизить порог начала терапии.

Исходная характеристика пациентов в группах активной терапии и группах плацебо не различалась. В исследовании ADVANCE у пациентов, получавших активную терапию, систолическое АД в среднем снизилось на 5,6 мм рт. ст., диастолическое АД – на 2,2 мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо²⁵.

В группе интенсивной терапии на 9% снизился относительный риск главных макро- и микрососудистых сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка представляла собой совокупность основных макро- и микрососудистых событий, определяемых как смерть от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инсульта или нефатального инфаркта миокарда, а также новое или ухудшающееся заболевание почек или органов зрения). Более того, интенсивное лечение препаратом Нолипрел® привело к статистически значимому снижению относительного риска смерти от всех причин на 14% (0,86 при доверительном интервале (ДИ) 0,75–0,98; $p = 0,03$), от сердечно-сосудистых – на 18% (0,82 ДИ 0,68–0,98; $p = 0,03$). У пациентов данной группы риск развития коронарных и почечных осложнений также был значимо ниже – 14 и 21% соответственно. При этом положительный эффект терапии не зависел от исходных значений АД и используемой ранее терапии, был воспроизводим во всех подгруппах и получен на фоне другой протективной терапии, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента²⁵.

В отношении комбинированного влияния контроля АД и гликемии на исходы у больных СД 2 типа показано, что комбинированный эффект был не меньше эффекта каждого вмешательства в отдельности. Однако снижение АД и интенсивный контроль гликемии характеризовались аддитивным действием в отношении почеч-

ных исходов. Интенсивный гликемический контроль не уменьшал положительных эффектов контроля АД в отношении снижения риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти.

В настоящее время эксперты в области клинической гипертензиологии в качестве целевого АД у больных СД рекомендуют уровень менее 130/80 мм рт. ст. (до 120/70 мм рт. ст.)²⁴. Безусловно, важную роль в этом сыграли результаты исследований ADVANCE и ADVANCE-ON.

В 2020 г. опубликованы данные метаанализа 48 клинических рандомизированных исследований, в котором было доказано, что назначение антигипертензивной терапии снижает риск сердечно-сосудистых исходов, независимо от исходного АД²⁶. Впервые эта гипотеза тестировалась в исследовании ADVANCE-ON. В соответствии с последними рекомендациями по ведению пациентов с АГ инициация антигипертензивной терапии должна основываться не только на исходных значениях АД, но и на оценке исходного сердечно-сосудистого риска^{24, 27}.

«Долгосрочные результаты исследования ADVANCE, касающиеся безопасности и эффективности стратегии интенсивного контроля артериального давления и гликемии, ее влияния на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе при нормальном артериальном давлении, позволяют рекомендовать ее для пациентов с СД 2 типа», – сделала вывод профессор Ж.Д. Кобалава в конце своего выступления. 🌐

²⁴ Williams B., Mancia G., Spieringet W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021–3104.

²⁵ Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9590. P. 829–840.

²⁶ <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Blood-pressure-lowering-is-even-more-beneficial-than-previously-thought>.

²⁷ Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ // https://www.scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf.



2004



2010



сегодня

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; тяжёлая почечная или тяжёлая 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 H₂-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 тетракозактил, 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.



Прогестероновая защита молочной железы

Прогестерон оказывает ряд физиологических эффектов в организме, является важным регулятором работы репродуктивных и нерепродуктивных тканей. Возможностям применения Прогестожеля для топической коррекции прогестерон-дефицитных состояний, лечения фиброзно-кистозной мастопатии, масталгии и способам профилактики онкологических заболеваний молочной железы был посвящен симпозиум компании Besins Healthcare RUS «Прогестероновая защита молочной железы», состоявшийся 11 декабря 2020 г. в рамках VII междисциплинарного форума «Медицина молочной железы».



Профессор, д.м.н.
М.Р. Оразов

Как отметил Мекан Рахимбердыевич ОРАЗОВ, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, прогестерон считается серым кардиналом стероидогенеза¹. Его геномные и негеномные эффекты прежде всего реализуются через рецепторы. В основном прогестерон связывается с прогестероновыми рецепторами, расположенными в органах-мишенях.

Установлено, что прогестерон оказывает антипролиферативное и протонкогенное воздействие на эндометрий и молочную железу¹. Его метаболические эффекты заключаются в регуляции температуры тела, стимуляции дыхания, снижении уровня аминокислот в плазме, повышении концентрации глюкагона и снижении гипогликемизирующего действия инсулина, увеличении вы-

Клинические портреты пациенток с дефицитом прогестерона

ведения кальция и фосфора, блокировании активности альдостерона в дистальном канальце нефрона². Он также обладает нейропротективными свойствами. Через метаболит аллопрегнолона прогестерон вызывает морфологические изменения в центральной и периферической нервной системе, за счет чего обеспечиваются не только антидепрессивный, противосудорожный и седативный эффекты, но и выживание нейронов в условиях нейродегенеративных заболеваний¹. Прогестерон обеспечивает антиоксидантную защиту, снижая выход свободных радикалов во внемитохондриальную среду, повышая эффективность электронного транспорта в митохондриях и уровень митохондриального глутатиона. Кроме того, он стимулирует остеогенез посредством активации остеобластов, опосредованной P4-рецепторами¹.

Снижению уровня прогестерона способствуют стрессы, дисфункция щитовидной железы, голодание/потеря веса, чрезмерные физические нагрузки, ожирение, синдром поликистозных яичников, гиперпролактинемия. Недостаточность секреции прогестерона и неадекватная реакция эндометрия на его действие связаны с дисфункцией лютеиновой фазы³. Гипопрогестероновая форма недостаточности лютеиновой фазы – нарушение функциональной

активности желтого тела, характеризующееся снижением выработки прогестерона и укорочением лютеиновой фазы менструального цикла, что сопровождается снижением секреторной активности маточных желез с нарушением рецептивности эндометрия. При гипозстрогеновой форме недостаточности лютеиновой фазы отмечается неполноценная продукция прогестерона и обусловленная им трансформация эндометрия, а также, по механизму обратной связи, высокий уровень лютеинизирующего гормона.

Дефицит прогестерона напрямую связан и с реализацией гиперпролиферативных процессов в молочной железе. Развитие доброкачественной дисплазии молочной железы обусловлено гиперэстрогенией на фоне абсолютной или относительной недостаточности прогестерона. Первый эстрогензависимый путь пролиферации маммарной жировой ткани на фоне дефицита прогестерона обеспечивается прямой эстрогеновой стимуляцией в виде дифференцировки и развития эпителия протоков молочной железы. Эстрогены усиливают синтез ДНК и митотическую активность клеток. Второй – связан с опосредованной стимуляцией за счет повышения экспрессии полипептидных факторов роста, действующих на эпителий молочной железы в качестве ауто- и паракрин-

¹ Cable J.K., Grider M.H. Physiology, Progesterone. StatePearls Publishing, 2020.

² Piasecka D., Sktadanowski A.C., Kordek R. et al. Aspects of progesterone receptor (PR) activity regulation – impact on breast cancer progression // Postepy Biochem. 2015. Vol. 61. № 2. P. 198–206.

³ Mesen T.B., Young S.L. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2015. Vol. 42. № 1. P. 135–151.



Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS

ных стимуляторов пролиферации, а также эпидермального фактора роста и др.

Третий – обусловлен эффектом отрицательной обратной связи, при котором эстрогены нивелируют влияние некоторых факторов, обладающих высокой антипролиферативной активностью, например трансформирующего фактора роста β , что сопровождается стимуляцией митотической активности⁴.

Дефицит прогестерона на фоне гиперэстрогении ассоциирован с развитием не только пролиферативных процессов в молочной железе, но и целого спектра гинекологических заболеваний, в том числе синдрома поликистозных яичников и бесплодия, что требует проведения диагностики ановуляторной дисфункции. Цикл считается ановуляторным при снижении уровня прогестерона менее 3 нг/мл. О наличии хронической ановуляторной дисфункции свидетельствует отсутствие овуляции в двух из трех циклов.

Для того чтобы более детально рассмотреть алгоритмы ведения пациенток с дефицитом прогестерона, профессор М.Р. Оразов привел три клинических случая.

Клинический случай 1. Пациентка Х., 32 года, с нормальным индексом массы тела.

Жалобы: в течение последних двух месяцев беспорядочные кровяные выделения, задержка менструации на две недели, постоянные боли в молочной железе в течение последних шести месяцев.

Из анамнеза: менархе с 12 лет, без особенностей. Менструации регулярные, безболезненные, с интервалом 28 дней по четыре-пять дней, необильные. Половая жизнь с 17 лет, регулярная. Состоит в браке. Первичное бесплодие на фоне эндокринных нарушений. Две неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения. Страдает гиперпролактинемией, недостаточностью лютеиновой фазы, воспалительными заболеваниями органов малого таза, инфицирована

вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16-го типа. Имеет также диагноз «хронический холецистит».

Трансвагинальная сонография: эхографически величина эндометрия – 18 мм, структура неоднородная.

Ультразвуковое исследование молочной железы: признаки фиброзно-кистозной болезни.

Гистероскопия: поверхность эндометрия неровная с папилломатозными разрастаниями, резко выраженным сосудистым рисунком.

Морфологически верифицированный диагноз – атипичная гиперплазия эндометрия.

Диагноз, установленный согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра, – женское бесплодие (№ 97), женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (№ 97.0), атипичная гиперплазия эндометрия (аденоматозная гиперплазия эндометрия) (№ 85.1), доброкачественная дисплазия молочной железы (№ 60), мастодиния (№ 64.4). Носительство ВПЧ-инфекции высокого канцерогенного риска (генотип 16).

Лечение: агонист гонадотропин-рилизинг гормона в течение трех – шести месяцев и локальная терапия гелем микронизированного прогестерона.

По словам профессора М.Р. Оразова, использование локальной терапии микронизированным прогестероном патогенетически оправданно, поскольку гиперпластические процессы в молочной железе развиваются под влиянием гиперэстрогении на фоне дефицита прогестерона. При трансдермальном применении препарата Прожестожель® наблюдается ингибирование пролиферативных процессов в ткани молочной железы за счет снижения экспрессии рецепторов эстрогена и уменьшения локального уровня активных эстрогенов посредством стимуляции продукции ферментов (17- β -гидроксистероиддегидрогеназы и эстрон-сульфотрансферазы), окисляющих эстрадиол в менее активный эстрон.

Гель Прожестожель® применяется в дозе 2,5 мг (0,025 г прогестерона) для аппликации на кожу молочной железы один-два раза в сутки ежедневно или во второй фазе (с 16-го по 25-й день) менструального цикла. Курс лечения – до трех циклов, после чего может быть принято решение о повторении курса терапии.

Клинический случай 2. Пациентка С., 38 лет, с индексом массы тела 32,8 кг/м².

Жалобы: циклические кровяные выделения на фоне задержки менструации в течение трех месяцев, постоянные боли в молочной железе в течение последних двух месяцев.

Из анамнеза: менархе с 15 лет. Менструальный цикл нерегулярный, безболезненный, с интервалом более 35 дней по три-четыре дня. Половая жизнь с 19 лет, нерегулярная. Беременностей не было.

Объективно клинические маркеры инсулинорезистентности в виде черного акантоза (гиперпигментация в области шеи и паховых складок), синдром поликистозных яичников, гиперпролактинемия, ожирение, гипотиреоз (компенсирован приемом L-тироксина), жировой гепатоз печени, хронический холецистит.

Трансвагинальная сонография: признаки поликистозных яичников, объем яичников – 14,7 и 12,9 мм, эхографически величина эндометрия – 24 мм.

Гистероскопия: признаки диффузной гиперплазии эндометрия.

Морфологический диагноз – неатипичная гиперплазия эндометрия.

Диагноз, установленный согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра, – железистая гиперплазия эндометрия (неатипичная гиперплазия эндометрия) (№ 85.0), синдром поликистозных яичников: гирсутизм, гиперандрогения, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников (№ E28.2), ожирение (№ E.66), доброкачественная дисплазия молочной железы (№ 60), мастодиния (№ 64.4).

⁴ Рожкова Н.И., Сотников А.А., Сотникова Л.С. и др. Доброкачественная дисплазия молочной железы: современные представления. М.: StatusPraesens, 2019.

VII междисциплинарный форум
«Медицина молочной железы»

Согласно результатам последних исследований, у пациенток, в том числе страдающих синдромом поликистозных яичников, необходимо оценивать композиционный состав тела. Повышение индекса массы тела и снижение мышечной массы ассоциируются с увеличением риска развития доброкачественной дисплазии молочной железы. Так, по данным G.D. Naimo и соавт. (2020 г.), ожирение характеризуется гипертрофией адипоцитов, которые выделяют высокие уровни эстрогенов из-за повышенной активности ароматазы и низких концентраций адипонектина. Вследствие низких уровней адипонектина активируются различные внутриклеточные сигнальные пути, способствующие росту опухоли молочной железы⁵.

На основании действующих клинических рекомендаций проводится ультразвуковая диагностика поликистозной трансформации яичников, диагностика овуляторной дисфункции с целью верификации дефицита прогестерона, а также диагностика метаболического синдрома и гиперандрогении.

Целями терапии при гиперпластических процессах эндометрия являются контроль симптомов, регресс гиперплазии, профилактика рецидивов и прогрессирования в рак эндометрия. Патогенетически обоснованным считается непрерывный прием прогестагенов. Пациенткам с неатипической гиперплазией эндометрия, планирующим беременность, показан циклический прием прогестагенов во второй фазе менструального цикла. Терапию микронизированным прогестероном (препаратом Утрожестан®), направленную на коррекцию недостаточности лютеиновой фазы, часто встречающуюся при простой неатипической гиперплазии эндометрия, назначают во второй фазе цикла в дозе 200–400 мг перорально в течение 10 дней. Курс лечения составляет не менее трех – шести месяцев. Согласно национальному руководству 2017 г., шестимесячный курс лечения

микронизированным прогестероном в дозе 200–400 мг/сут приводит к регрессу гиперплазии эндометрия без атипии в 65–75% наблюдений.

К преимуществам применения микронизированного прогестерона следует отнести хорошую переносимость и отсутствие андрогенных эффектов, поэтому его предпочтительно назначать пациенткам с дислипидемией и нарушением углеводного обмена.

У каждой пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия необходимо активное выявление масталгии и доброкачественной дисплазии молочной железы и при их наличии – проведение терапии с использованием 1%-ного геля трансдермального прогестерона (препарата Прожестожель®).

Клинический случай 3. Пациентка С., 48 лет, с нормальным индексом массы тела.

Жалобы: приливы жара, повышенное потоотделение, артралгии, нарушение сна, постоянные боли в молочной железе в течение последних шести месяцев.

Из анамнеза: менархе с 13 лет, без особенностей. Менструальный цикл регулярный, безболезненный с интервалом 30 дней по четыре-пять дней. Половая жизнь с 20 лет, регулярная. Состоит в браке. Три беременности, двое родов, один аборт. Воспалительные заболевания органов малого таза, гипотиреоз (компенсирован приемом L-тироксина), хронический холецистит, хронический панкреатит.

Выкуривает одну пачку сигарет в день.

Трансвагинальная сонография: структурных изменений в органах гениталий не обнаружено.

Маммография: BI-RADS II.

Лабораторные исследования: уровень фолликулостимулирующего гормона – 32 МЕ/л, лютеинизирующего гормона – 21 МЕ/л, эстрадиола – 47 нг/мл, прогестерона – 2,49 нг/мл.

Диагноз, установленный согласно Международной классификации

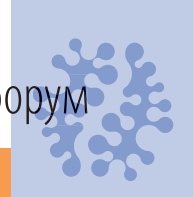
болезней десятого пересмотра, – переходный период по классификации STRAW 10+, менопауза и климактерическое состояние (№ 95.1), доброкачественная дисплазия молочной железы (№ 60), мастодиния (№ 64.4), гипотиреоз неуточненный (№ E03.9). Пациентке назначена менопаузальная гормональная терапия и локальная терапия доброкачественной дисплазии молочной железы.

Согласно клиническим рекомендациям 2016 г., курение является одним из показаний для назначения парентерального введения эстрогенов с целью купирования климактерических состояний. Женщинам с интактной маткой в перименопаузе показан циклический прием комбинированной менопаузальной гормональной терапии трансдермальным гелем Эстрожель® 2,5 г/сут и микронизированным прогестероном Утрожестан® 200 мг/сут. Непрерывная комбинированная менопаузальная гормональная терапия предусматривает использование Эстрожеля в сочетании с Утрожестаном в дозе 100 мг/сут.

Локальная терапия доброкачественной дисплазии молочной железы и масталгии проводится 1%-ным гелем микронизированного прогестерона (препаратом Прожестожель®). Это согласуется с клиническими рекомендациями по лечению доброкачественной дисплазии молочной железы 2020 г. В них указано, что использование микронизированного прогестерона показано пациенткам с фиброзно-кистозной болезнью при сочетанных гиперпластических процессах. Основанием тому стала доказательная база, включающая результаты независимых морфологических и иммуногистохимических исследований.

Прожестожель® продемонстрировал высокую эффективность в лечении мастодинии. Установлено, что применение Прожестожеля у больных мастопатией приводит к снижению частоты и продолжительности масталгии. Доказано, что Прожестожель®

⁵ Naimo G.D., Gelsomino L., Catalano S. et al. Interfering role of ERα on adiponectin action in breast cancer // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020. Vol. 11. ID 66.



Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS

гель® является средством для патогенетической терапии диффузных форм мастопатии и мастопатии с преобладанием железистого фиброзного компонента.

Профилактические мероприятия включают модификацию образа жизни, нормализацию массы тела,

отказ от курения, употребления алкоголя и наркотиков, полноценное разнообразное питание и ограничение потребления продуктов с высоким содержанием кофеина, нормализацию менструального цикла, поддержку ментального здоровья⁶.

Согласно национальному руководству 2020 г., для снижения риска развития доброкачественной дисплазии молочной железы рекомендуется оптимизация длительности менопаузальной гормональной терапии. Ее преимущества должны быть сбалансированы с возможными рисками.

Физиологические эффекты прогестерона в молочной железе

Согласно данным, представленным Еленой Николаевной АНДРЕЕВОЙ, заместителем директора Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, директором Института репродуктивной медицины, заведующей отделением эндокринологической гинекологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, профессором кафедры репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медицинского стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., в России от 30 до 35% женщин репродуктивного возраста страдают диффузной формой фиброзно-кистозной болезни, обусловленной дефицитом прогестерона⁷. В настоящее время выделяют два пика развития патологии: подростковый возраст и поздний репродуктивный возраст (40–45 лет). Молочная железа как гормонозависимый орган подвержена циклическому воздействию всех гормонов. Так, пролактин способствует развитию лактоцитов, секреции молока и является основным гормоном, обеспечивающим лактацию. Гормоны щитовидной железы участвуют в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы. Кортизол влияет на образование рецепторов пролактина и стимулирует совместно с пролактином рост эпителиальных клеток. За наиболее выраженные изменения в молочной железе в пер-

вую и вторую фазы цикла отвечают эстрогены и прогестерон. Первые вызывают пролиферацию протоков и соединительной ткани, второй – железистую трансформацию альвеол. Физиологические эффекты эстрогенов и прогестерона в тканях молочной железы разнообразны. Эстрадиол повышает гидратацию соединительной ткани, усиливает митотическую и пролиферативную активность эпителия, стимулирует увеличение размеров протоков путем гипертрофии выстилающих клеток. Концентрация эстрадиола в ткани молочной железы может быть в 20 раз выше, чем в сыворотке крови.

Прогестерон препятствует увеличению проницаемости капилляров, уменьшает отек соединительнотканной стромы, ограничивает местное действие эстрогенов на ткань молочной железы, уменьшает локальный уровень эстрогенов, активируя ферментные системы, превращающие эстрадиол в менее активные формы, и снижает экспрессию рецепторов эстрогенов.

Нарушение соотношения эстрадиола и прогестерона признано общим патофизиологическим механизмом гинекологических заболеваний. Любое гинекологическое заболевание (эндометриоз, нарушение менструального цикла, недостаточность лютеиновой фазы, гиперплазия эндометрия, воспалительные заболевания органов малого таза, синдром поликистозных яичников, миома матки) характеризуется абсолютным или относитель-



Профессор, д.м.н.
Е.Н. Андреева

ным дефицитом прогестерона, сопровождающимся отеком, гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, пролиферацией эпителия протоков, обтурацией протоков и образованием кист.

Нарушение баланса эстрогенов и прогестерона является первым этапом развития патологии молочной железы. На втором этапе происходят функциональные нарушения, на третьем – уже морфологические изменения. Время перехода функционального состояния в органическую патологию индивидуально. Крайне важно предупредить прогрессирование патологического процесса еще на этапе функциональных нарушений.

К факторам риска возникновения диспластических заболеваний молочной железы помимо неблагоприятного репродуктивного и гинекологического анамнеза и наследственности относят эндокринные заболевания. Так, нарушение функции щитовидной железы, метаболический син-

⁶ Cornell L.F., Sandhu N.P., Pruthi S., Mussallem D.M. Current management and treatment options for breast pain // Mayo Clin. Proc. 2020. Vol. 95. № 3. P. 574–580.

⁷ Овсянникова Т.В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 4. № 2. С. 28–32.

VII междисциплинарный форум
«Медицина молочной железы»

дром, ожирение, сахарный диабет, синдром поликистозных яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников сопровождаются прогестерон-дефицитными состояниями. Установлено, что прогестерон ограничивает влияние эстрогенов на ткань молочной железы за счет стимуляции продукции 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы 2 и эстронсульфотрансферазы, которые быстро окисляют эстрадиол в менее активный эстрон и, связывая последний, превращают в неактивный сульфат эстрогена. Дефицит прогестерона приводит к локальной гиперэстрогении и избыточной пролиферации клеток молочной железы. Локальная гиперэстрогения является причиной развития циклической мастодинии, фиброаденомы (четко отграниченная доброкачественная опухоль), фиброзно-кистозной болезни.

При диффузных дисгормональных доброкачественных заболеваниях молочной железы рак молочной железы встречается в три – пять раз чаще. Пациенты с диффузной формой мастопатии наблюдаются у акушера-гинеколога. При узловой форме мастопатии требуется консультация онколога.

Лечение начинается с компенсации основного эндокринного заболевания. Возможно сочетанное применение витаминов и энзимов, иммуномодулирующих средств, нейролептиков, фитотерапии, гормональных препаратов.

В клинические рекомендации «Доброкачественная дисплазия молочной железы» 2018 г. для патогенетического лечения фиброзно-кистозной мастопатии и коррекции местного гормонального дисбаланса в молочной железе включена наружная и системная терапия микронизированным прогестероном: гель микронизированного прогестерона и капсулы микронизированного прогестерона.

Солидной доказательной базой обладает микронизированный про-

гестерон Прожестожель®. Для него официально зарегистрировано два показания – мастодиния и диффузная фиброзно-кистозная мастопатия. Основным компонентом препарата является идентичный натуральному микронизированный прогестерон.

Прогестерон участвует в регуляции роста и дифференцировке галактофоров и ацинусов, оказывает антиэстрогенный эффект посредством нескольких механизмов, блокирует быстрые митозы, вызванные воздействием эстрогенов, и подавляет клеточную пролиферацию. В основе противоопухолевого действия прогестерона лежит способность препятствовать увеличению капиллярной проницаемости.

Типичной ошибкой использования трансдермального геля с прогестероном считается прекращение терапии сразу после купирования болевого синдрома. Антипролиферативное воздействие геля с прогестероном на молочную железу развивается только при назначении с первой фазы менструального цикла в непрерывном режиме.

Так, применение геля Прожестожель® в непрерывном режиме в течение трех-четырех месяцев у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией привело к исчезновению основных клинических симптомов и уменьшению кистозных образований в подавляющем большинстве случаев⁸.

Аналогичные результаты получены в многоцентровом исследовании с участием 798 пациенток из 35 городов, в котором оценивалось изменение интенсивности масталгии, связанной с фиброзно-кистозной болезнью, и качества жизни на фоне терапии Прожестожелем через три и шесть месяцев. Динамика состояния определялась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), по результатам ультразвукового исследования и опроса качества жизни по SF-36⁹.

Через три месяца лечения интенсивность масталгии уменьшилась более чем вдвое – с 5,7 до 2,4 балла по ВАШ. Через шесть месяцев она достигла 1 балла по ВАШ.

На фоне лечения значительно улучшились физический и эмоциональный компоненты качества жизни.

Положительная динамика всех параметров качества жизни зафиксирована уже через три месяца терапии гелем Прожестожель®. Данная тенденция сохранялась и через шесть месяцев наблюдения.

Трехмесячный курс монотерапии трансдермальным гелем микронизированного прогестерона способствовал уменьшению проявлений фиброзно-кистозной болезни практически в два раза.

«Положительный эффект достигается быстрее при раннем начале лечения. Для получения максимального эффекта может потребоваться проведение повторных курсов монотерапии», – подчеркнула профессор Е.Н. Андреева.

На сегодняшний день доказана прямая зависимость частоты масталгии при приеме комбинированных оральных контрацептивов от наличия фиброзно-кистозной болезни. Согласно собственным данным выступающей, частота масталгии на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов у больных фиброзно-кистозной мастопатией составляет более 38%. В то же время использование локальной терапии Прожестожелем у применявших комбинированные оральные контрацептивы снижало частоту масталгии. Поэтому их отмены не потребовалось.

В исследовании с участием 1150 женщин с факторами риска развития рака молочной железы, 669 из которых получали терапию трансдермальным прогестероном, 481 не применяла гормоны, было доказано, что гель микронизированного прогестерона не увеличивал риск развития рака

⁸ Высоцкая И.В., Летягин В.П., Левкина Н.В. Гормональная терапия диффузной мастопатии // Опухоли женской репродуктивной системы. 2014. № 3. С. 53–57.

⁹ Андреева Е.Н., Рожкова Н.И. Эффективность трансдермального геля, содержащего микронизированный прогестерон, в лечении фиброзно-кистозной мастопатии. Результаты российского исследования // Акушерство и гинекология. 2016. № 12. С. 131–136.



Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS

молочной железы в течение 12-летнего периода наблюдения¹⁰.

Завершая выступление, профессор Е.Н. Андреева отметила, что режим терапии трансдермальным микро-

зированным прогестероном зависит от цели лечения. При масталгии в период адаптации к менопаузальной гормональной терапии или контрацепции лечение Прожестожелем может про-

должаться до трех месяцев, в зависимости от клинических симптомов. При фиброзно-кистозной болезни терапия Прожестожелем может проводиться в течение трех – шести месяцев.

Антипролиферативные эффекты прогестерона в молочной железе и снижение риска рака молочной железы

По мнению Ирины Владимировны КОЛЯДИНОЙ, д.м.н., профессора кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, доброкачественные заболевания молочной железы являются актуальной мировой проблемой. Они встречаются у 70–80% женщин репродуктивного возраста. На амбулаторный прием к онкологам приходит до 50% таких пациенток. Установлено, что риск возникновения рака молочной железы существенно возрастает при пролиферативной форме фиброзно-кистозной болезни, особенно при атипии. Фиброзно-кистозная болезнь с пролиферацией и атипией ассоциируется с повышением риска развития рака молочной железы в четыре – десять раз, без атипии – в полтора – два раза.

Мастопатия как симптомокомплекс была описана J. Velpeau в 1838 г. В то время ее считали болезнью истерических женщин. Сегодня пришло понимание, что мастопатия не что иное, как фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы. Новые данные о канцерогенезе позволили установить тесную патогенетическую связь между мастопатией и раком молочной железы, что обусловлено комплексом общих молекулярных процессов и сигнальных механизмов. Поэтому для лечения мастопатии

рекомендованы препараты, воздействующие на эпигенетические факторы риска развития рака молочной железы¹¹.

Своевременная терапия доброкачественной патологии является основой первичной профилактики рака молочной железы.

Лечение мастопатии может быть направлено на репродуктивные факторы риска развития рака молочной железы за счет нормализации уровня эстрогенов и прогестерона в ткани молочной железы, а также на факторы, связанные с патологией ткани молочной железы (избыточная патологическая клеточная пролиферация, повышенная маммографическая плотность).

В целом фиброзно-кистозная болезнь относится к хроническим заболеваниям и требует консервативного лечения. При наличии атипической гиперплазии показано хирургическое лечение с последующим проведением терапевтического курса тамоксифеном.

Безусловно, молочная железа является органом-мишенью для множества биологически активных веществ и гормонов. В патогенезе развития фиброзно-кистозной болезни в основном участвуют три гормона: эстроген, прогестерон и пролактин. Одним из главных звеньев ее патогенеза считается дисбаланс эстрогенов и прогестерона.

Как известно, женский репродуктивный цикл можно условно разделить на две фазы – фолликулиновую и лютеиновую. В фолликулиновую фазу (6–14-й дни цикла) под действием эстрогенов происходит избыточная



Профессор, д.м.н.
И.В. Колядина

пролиферация эпителия, в лютеиновую фазу (15–28-й дни) под действием прогестерона – трансформация отделившегося эпителия в зрелый эпителий молочной железы.

Как было отмечено ранее, прогестерон блокирует рецепторы эстрогенов, активирует ферменты, обеспечивающие переход эстрадиола в менее активные формы, индуцирует апоптоз. Он также подавляет пролиферацию, уменьшает кистообразование и фиброзирование, снижает проницаемость капилляров, устраняет отек и болевой синдром. Дефицит прогестерона создает условия для неконтролируемой пролиферации в ткани молочной железы и развития фиброзно-кистозной болезни, что под воздействием генетических повреждений может привести к появлению злокачественных новообразований. На риск развития рака молочной железы у женщин в период менопаузы также может повлиять комбинированная гормональная терапия. Так, у применявших более пяти лет заместительную менопаузальную гормональную терапию, в состав которой входили эстроген и синтетический немикронизированный прогестерон,

¹⁰ Plu-Bureau G., Lê M.G., Thalabard J.C. et al. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease // Cancer Detect. Prev. 1999. Vol. 23. № 4. P. 290–296.

¹¹ Методические рекомендации по профилактике рака молочной железы. М., 2018.

VII междисциплинарный форум
«Медицина молочной железы»

риск развития рака молочной железы увеличивался на 24%.

В отличие от синтетического немикронизированного прогестерона микронизированный имеет целый ряд преимуществ. Прежде всего формула микронизированного прогестерона полностью соответствует формуле эндогенного гормона, что гарантирует идентичность влияния на организм. Кроме того, микронизация и заключение в жировую оболочку (липосферу) обеспечивают более полное, быстрое растворение и всасывание препарата.

В рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов 2017 г. подчеркивается, что микронизированный прогестерон – безопасный и эффективный метод заместительной комбинированной менопаузальной терапии, который не повышает риск развития рака молочной железы. Основанием для такого утверждения послужили результаты крупных рандомизированных клинических исследований KEEPs, ELITE, DANISH, OSTEOPOROSIS. Было установлено, что при длительной заместительной гормональной терапии микронизированным прогестероном (на протяжении четырех – десяти лет) риск развития рака молочной железы не увеличивался.

В исследовании, проведенном G. Plu-Vigneau и соавт., также было показано, что за 12 лет наблюдения у пациенток, которые применяли трансдермальный прогестерон (Прожестожель®), частота развития рака молочной железы не повысилась¹⁰.

Применение 1%-ного трансдермального геля прогестерона при фиброзно-кистозной мастопатии обеспечивает высокую концентрацию прогестерона непосредственно в ткани молочной железы. Абсорбция прогестерона при трансдермальном применении составляет всего 10%. При этом Прожестожель®

не влияет на уровень прогестерона в плазме¹².

При применении Прожестожеля клиническое улучшение отмечается у 85% пациенток с фиброзно-кистозной болезнью уже через два дня терапии. Максимально стойкий эффект достигается при ежедневном использовании в течение трех – шести месяцев.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании оценивалось влияние эстрадиола и микронизированного прогестерона на митотическую активность ткани молочной железы у пациенток в период пременопаузы. У всех участниц исследования была диагностирована доброкачественная патология молочной железы. Митотическая активность оказалась максимальной при трансдермальном введении эстрадиола (22 на 1000 клеток) и минимальной при трансдермальном введении прогестерона (4 на 1000 клеток). Трансдермальное введение прогестерона снижало частоту митозов в ткани молочной железы в 2,5 раза по сравнению с плацебо и в 5,5 раза по сравнению с трансдермальным введением эстрадиола.

Согласно результатам объединенного общероссийского исследования, у пациенток с фиброзно-кистозной болезнью через шесть месяцев терапии Прожестожелем частота выявления диффузных изменений уменьшилась на 44,3%, узловых образований – на 60,4%, кистозных диаметром 10 мм и более – на 61,8%, кистозных диаметром 10 мм и менее – на 44,3%. Кроме того, на фоне такого лечения существенно повысились показатели физического и эмоционального компонентов качества жизни¹³.

Эффективность трансдермальной терапии прогестероном при диффузной фиброзно-кистозной болезни подтверждена результатами многоцентрового исследования БРЕСТ-2¹⁴. Так,

через шесть месяцев монотерапии Прожестожелем среднее количество образований различной экзогенности снизилось в 2,2 раза.

В заключение профессор И.В. Колыдина отметила, что устранение дефицита прогестерона в молочной железе является основой не только патогенетической терапии фиброзно-кистозной болезни, но и возможной профилактики развития предраковых состояний и злокачественных новообразований молочной железы.

Заключение

Дефицит прогестерона имеет прямое отношение к реализации гиперпролиферативных процессов в молочной железе, поэтому у женщин при наличии относительного или абсолютного недостатка прогестерона молочные железы находятся в зоне риска и нуждаются в особой защите. Патогенетически оправданным считается назначение 1%-ного трансдермального геля Прожестожель®. Препарат содержит микронизированный биоидентичный прогестерон и позволяет восстановить баланс эстрогенов и прогестерона в молочной железе.

Гель Прожестожель® применяется в дозе 2,5 мг (0,025 г прогестерона) для аппликации на кожу молочной железы один-два раза в сутки ежедневно или во второй фазе (с 16-го по 25-й день) менструального цикла в течение трех месяцев/циклов.

Прожестожель® продемонстрировал высокую эффективность в терапии мастодинии, различных форм мастопатии. На фоне лечения купировалась боль и уменьшалась маммографическая плотность в молочной железе.

К преимуществам микронизированного прогестерона следует отнести хорошую переносимость и отсутствие андрогенных эффектов. ☼

¹² Меских Е.В., Рожкова Н.И. Применение Прожестожеля при диффузных формах мастопатии // Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. № 1. С. 57–60.

¹³ <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.12.131-6>.

¹⁴ Протасова А.Э. Динамика клинических симптомов фиброзно-кистозной мастопатии на фоне монотерапии препаратом трансдермального микронизированного прогестерона: результаты многоцентрового открытого проспективного когортного исследования БРЕСТ-2 // Акушерство и гинекология. 2020. № 8. С. 159–168.



ПРОЖЕСТОЖЕЛЬ®

трансдермальный микронизированный 1% прогестерон

Патогенетическое лечение мастодинии и фиброзно-кистозной мастопатии

- Повышает концентрацию прогестерона в тканях молочной железы, не оказывая системного действия¹
- Блокирует рецепторы эстрогенов и пролактина в ткани молочной железы¹
- Ограничивает пролиферативное действие эстрогенов на ткани молочной железы¹
- Уменьшает степень отёка тканей молочной железы¹
- Может назначаться при мастодинии, связанной с приёмом пероральных контрацептивов, пубертатным периодом, предменструальным синдромом¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Прожестожель.



BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

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

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

PROG-05-2019/0332

Реклама

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России



XXIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

29 сентября – 1 октября

2021



МВЦ «Крокус Экспо», павильон 3, этаж 4, зал 20, метро «Мякинино»

Направления научной программы

- Коронавирусная инфекция – COVID-19 в акушерстве, гинекологии и неонатологии
- Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях; профилактика аборт и их осложнений
- Клинические рекомендации по оказанию акушерской, гинекологической и неонатальной помощи
- Непрерывное профессиональное медицинское образование
- Психологические аспекты взаимоотношений врача и пациента
- Правовые основы защиты профессиональной репутации врача

Акушерство

- Неотложные состояния в акушерстве
- Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве
- Невынашивание беременности и преждевременные роды
- Актуальные вопросы «больших акушерских синдромов»
- Экстрагенитальные заболевания и беременность

- Онкологические заболевания и беременность
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Эндокринная патология и беременность
- Фетальная медицина – перспективы развития
- Инфекции в акушерстве
- Менеджмент крови пациента в акушерстве

Гинекология

- Детская гинекология: нерешенные вопросы
- Заболевания вульвы, влагалища и шейки матки
- Доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы
- Миома матки, эндометриоз
- Неотложная гинекология
- Гинекологическая эндокринология
- Бесплодие в браке. Репродуктивное здоровье семьи
- Онкогинекологические заболевания
- Патология молочных желез
- Эстетическая гинекология
- Контрацепция в современных условиях

- Инфекционно-воспалительные заболевания
- Актуальные вопросы физиотерапии в гинекологии

Неонатология

- Реанимация и интенсивная терапия в неонатологии
- Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденного
- Грудное вскармливание. Нутритивная поддержка новорожденных
- Поражения ЦНС новорожденных
- Клинический аудит в неонатологическом стационаре
- Перинатальная кардиология
- Проблемы неонатальной хирургии
- Перинатальный консилиум
- Патология гемостаза у новорожденных
- Стволовые клетки в комплексной терапии новорожденных

Медико-генетическое консультирование и исследования для решения актуальных задач акушерства, гинекологии, репродуктивной медицины и неонатологии

Лабораторные технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии

В рамках форума



XXIII Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии



Охрана здоровья матери и ребенка – 2021

Всероссийский научно-образовательный конгресс «Современные принципы ультразвуковой и лучевой диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии»

XI Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»

IX Всероссийская конференция «Иммунология репродукции»

МЕДИ Экспо



Реклама

Подробнее на сайтах mother-child.ru и mediexpo.ru



Журнал для врачей различных специальностей «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

Hi + Med.
Высокие технологии в медицине

