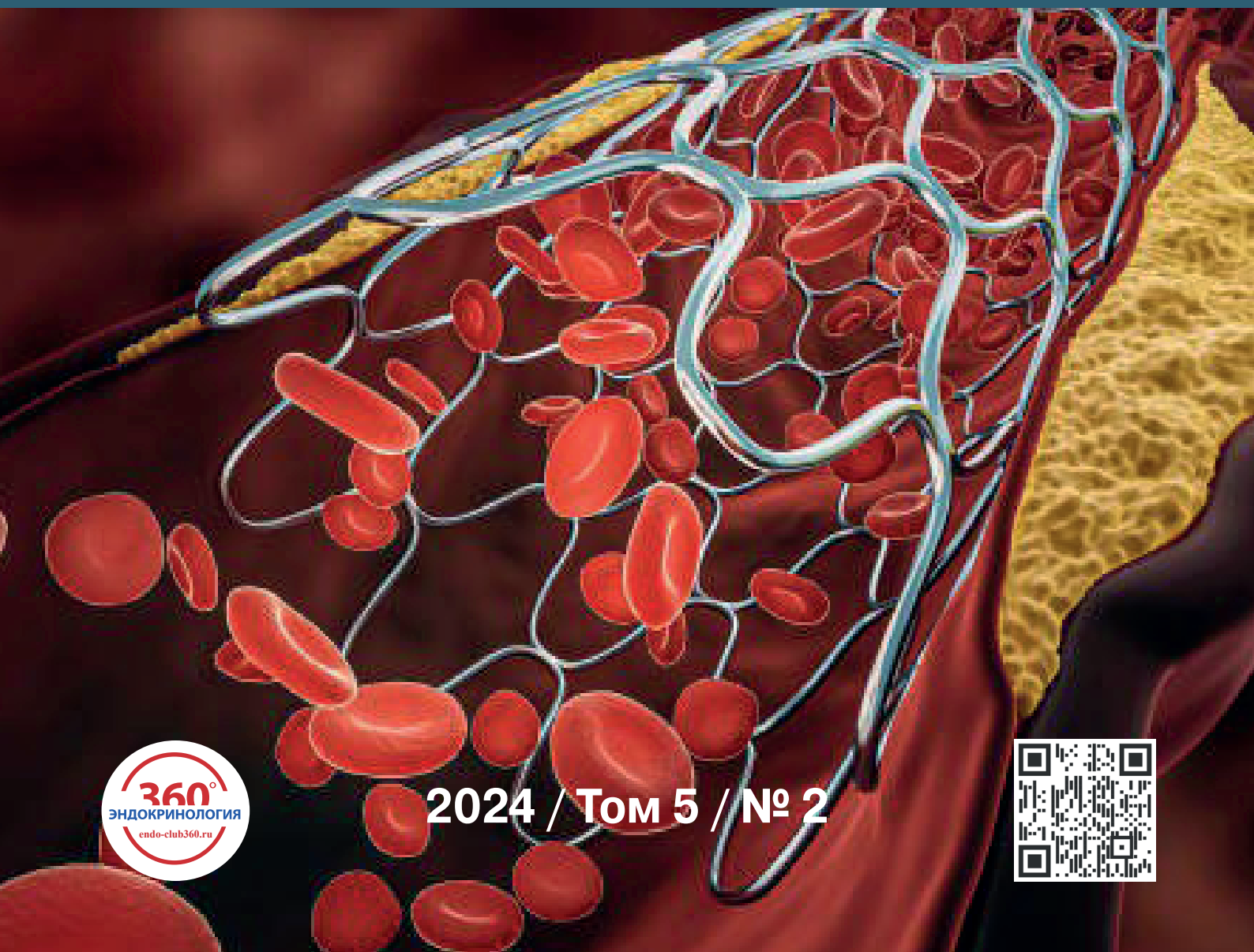
ISSN: 2713-0177 (Print)
ISSN: 2713-0185 (Online)

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Кардиоэндокринология



2024 / Том 5 / № 2

Роль времени в целевом диапазоне в комплексной оценке гликемического контроля

В Международном консенсусе по времени в целевом диапазоне и в клинических рекомендациях по СД **снижение вариабельности и оптимизация времени в целевом** диапазоне являются **ключевыми аспектами эффективности управления диабетом** у пациентов с СД1 и СД2[1,2].

Больший процент времени в целевом диапазоне был ассоциирован **со снижением рисков развития серьезных сердечно-сосудистых событий на 31 %** по сравнению с меньшим процентом времени в целевом диапазоне у пациентов с СД2°[3].

Каждое **снижение показателя времени в целевом диапазоне на 10 %** ассоциировалось со следующим риском[#]:

У пациентов с СД1

+64 %

повышенный риск **развития ретинопатии**[##,4]

cOP (95 % ДИ): 1,64 (1,51—1,78)

+40 %

повышенный риск **развития микроальбуминурии**[##,4]

cOP (95 % ДИ): 1,40 (1,25—1,56)

У пациентов с СД2 и ХБП

+25 %

повышенный риск развития **периферической нейропатии**[###,5]

ОШ (95 % ДИ): 1,25 (1,02—1,52)

У пациентов с СД2

+8 %

повышенный риск **смертности по любой причине**[####,6]

ОР (95 % ДИ): 1,08 (1,05—1,12)

+5 %

повышенный риск **смертности от ССЗ**[####,6]

ОР (95 % ДИ): 1,05 (1,00—1,11)

Достижение HbA1c < 7 %[7,8,9], времени в целевом диапазоне > 70 %[7-11] и коэффициента вариации ≤ 36[7-11] помогает улучшить исходы пациентов[4-7,12].

ДИ — доверительный интервал. ОР — относительный риск. ОШ — отношение шансов. СД — сахарный диабет. СД1 — сахарный диабет 1-го типа. СД2 — сахарный диабет 2-го типа. cOP — снижение относительного риска. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания. ХБП — хроническая болезнь почек. HbA1c — гликированный гемоглобин (A1c). ИМТ — индекс массы тела. DCCT — the Diabetes Control and Complications Trial (исследование по контролю диабета и его осложнений). ETDRS — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (исследование раннего лечения диабетической ретинопатии). MACE — major adverse cardiovascular events (серьезные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы). TIR — time in range (время в целевом диапазоне).

1. Monnier L., Colette C. Diabetes & Metabolism. 2018; 44: 313–319. 2. Дедов И. И., Шестаков М. В., Майоров А. Ю. (ред). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск (дополненный). М., 2021. 3. Bergenstal R. et al. Presentation was presented at the 80th scientific sessions of the American Diabetes Association. 12–16 June 2020. 21-LB. 4. Beck R. W. et al. Diabetes Care. 2019; 42: 400–405. 5. Mayeda L. et al. BMJ Open Diab Res Care. 2020; 8:e000991. 6. Lu J. et al. Diabetes Care. 2021; 44(2): 549-555. 7. ADA. Diabetes Care. 2020; 43 (Suppl1). 8. Danne T. et al. Diabetes Care. 2017; 40: 1631–40. 9. Monnier L. et al. Diabetes Metab. 2018; 44: 97–100. 10. Battelino T. et al. Diabetes Care. 2019; 42: 1593–1603. 11. Rayman G. Br J Diabetes. 2016; 16(Suppl1): S3-S6. 12. Runge A. S. et al. Clin Diabetes. 2018; 36: 112–119.

° **> 70 % vs ≤ 50 %. Ретроспективное исследование с использованием результатов исследования DEVOTE при участии 5644 пациентов с СД2 с восьмиточечным гликемическим** профилем. Отдельные значения TIR рассчитывали как долю восьмиточечного гликемического профиля, находящуюся в пределах целевого диапазона (расчетный TIR). Для определения связи между расчетным TIR и временем до возникновения первого MACE, тяжелого гипогликемического эпизода и микрососудистого явления (ретинопатия и ХБП) использовали модель Кокса. Отношение рисков рассчитывали для пациентов с показателем TIR на уровне > 70 % vs TIR ≤ 70 %, а также с показателем TIR на уровне > 70 % и TIR > 50 %, **но ≤ 70 % vs TIR ≤ 50 %. При корректировании результатов анализов относительно характеристик на исходном уровне отношения рисков оказались сопоставимыми.**

[#] Отдельный ретроспективный анализ с использованием набора данных исследования DCCT для оценки связи показателя TIR в диапазоне 70–180 мг/дл (3,9–10 ммоль/л) с развитием или прогрессированием ретинопатии и микроальбуминурии с целью валидации TIR в качестве показателя. Критериям исхода в виде ретинопатии соответствовал 271 пациент из общей выборки в количестве 1 440 участников (19 %), а критериям исхода в виде микроальбуминурии соответствовали 116 пациентов из общей выборки в количестве 1 283 (9 %). Среднее значение TIR в семиточечных профилях в выборке из 1 440 пациентов составило 41 ± 16 %;

[##] На основе дискретных моделей пропорциональной регрессии рисков Кокса с применением время-зависимой версии каждого показателя гликемического профиля, стратифицированного по уровню ретинопатии в исследовании ETDRS на исходном уровне и скорректированного с учетом экспозиции глюкозы до проведения исследования DCCT, характеризуемой предшествующей продолжительностью диабета, отдельно для основной и дополнительной когорты; p < 0,001.

[###] Скорректировано с учетом возраста, пола и расы.

[####] На основе ограниченного кубического сплайна, встроенного в зависимую от времени модель Кокса. Скорректировано с учетом возраста, пола, наличия привычки курения, продолжительности диабета, ИМТ, систолического артериального давления, уровня триглицеридов, холестерина ЛПВП и холестерина ЛПНП, наличия в анамнезе онкологических заболеваний и ССЗ, а также применения гипотензивных препаратов, аспирина и статинов.

АО «Санофи Россия», 125009, г. Москва, ул. Тверская, д.22. Тел: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11
MAT-RU-2300512-1.0-03.2023

FOCUS Эндокринология

научно-практический журнал
2024 / том 5 / № 2

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Демидова Татьяна Юльевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" (Москва, Россия)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Рег. номер: пи № ФС77-78860 от 04.08.2020

Периодичность: 4 раза в год

Установочный тираж: 10 000 экз.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: *www.elibrary.ru*

Правила публикации авторских материалов и архив номеров: *http://endofocus.elpub.ru*

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции

Адрес редакции:
127247, г. Москва, ш. Дмитровское, д. 100, эт. 4, пом.1, ком. 3, оф. 2
e-mail: focus-endo@yandex.ru

Издатель: Издательство «Перо»,
e-mail: info@pero-print.ru
Тел. +7 (495) 973 72 28, www.pero-print.ru

Отдел рекламы и распространения
Сальников А. В.
e-mail: sale@pero-print.ru

Выпускающий редактор
Нечаева О. В.

Компьютерная верстка
Юхнова Н. М.

Отпечатано: Издательство «Перо»,
109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29–33, стр. 27, ком. 105
www.pero-print.ru

Номер подписан в печать: 27.05.2024

Цена свободная

©FOCUS Эндокринология

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна, д-р мед. наук, врач-невролог, президент АНО «МО "Стресс под контролем"»; Реабилитационный центр Rehaline (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-7629-3773
Аметов Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-7936-7619
Анциферов Михаил Борисович, д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-9944-2997
Ардатская Мария Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-8150-307X
Базарбекова Римма Базарбековна, д-р мед. наук, АГИУВ, проф., Казахский медицинский университет непрерывного образования (Нур-Султан, Республика Казахстан)
Бардымова Татьяна Прокопьевна, д-р мед. наук, проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Иркутск, Россия), ORCID: 0000-0003-4241-2217
Бобкова Ирина Николаевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-8007-5680
Воевода Михаил Иванович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН (Новосибирск, Россия), ORCID: 0000-0001-9425-413X
Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» (Санкт Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5189-9365
Волкова Наталья Ивановна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0003-4874-7835
Вагапова Гульнара Рифатовна, д-р мед. наук, проф., Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия), ORCID: 0000-0001-8493-7893
Воробьев Сергей Владиславович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0001-7884-2433
Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-6581-4521
Дудинская Екатерина Наильевна, д-р мед. наук, Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия) Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7891-6850
Карпов Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1480-0458
Киселева Татьяна Петровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (Екатеринбург, Россия), ORCID: 0000-0003-0425-6567
Кисляк Оксана Андреевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-2028-8748
Куницина Марина Алексеевна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» (Саратов, Россия), ORCID: 0000-0003-1397-1327
Лазебник Леонид Борисович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-8736-5851
Лоранская Ирина Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3681-4132
Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1316-5245
Моругова Татьяна Вячеславовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (Уфа, Россия), ORCID: 0000-0001-7405-486X
Мацкеплишвили Симон Теймуразович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-5670-167X
Никитин Игорь Геннадьевич, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1699-0881
Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова», ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0795-8225
Ойноткинова Ольга Шонкоровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-9856-8643
Руяткина Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (Новосибирск, Россия), ORCID: 0000-0002-6762-5238
Стародубова Антонина Владимировна, д-р мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-9262-9233
Стронгин Леонид Григорьевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0000-0003-2645-2729
Суплотова Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» (Тюмень, Россия), ORCID: 0000-0001-9253-8075
Чеботарева Наталья Викторовна, д-р мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-2128-8560
Шамхалова Минара Шамхаловна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3433-0142
Шестакова Марина Владимировна, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-3893-9972

Научный редактор
Ушанова Фатима Омариевна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии, ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" (Москва, Россия)

FOCUS Endocrinology

Scientific and Practical journal

2024 / Vol. 5 / № 2

EDITOR-IN-CHIEF

Tatiana Yu. Demidova, D. Sci. (Med.), Prof.,
Pirogov Russian National
Research Medical University (Moscow, Russia)

Scientific peer-reviewed medical journal

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
Registration Certificate: EL No. FS77-78860 of August 4, 2020

Periodicity: 4 issues per year

Circulation: 10 000 copies

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
http://endofocus.elpub.ru

Submit a manuscript:
http://endofocus.elpub.ru

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

Editorial office:
sh. Dmitrovskoe, 100, floor 4, room I, office 2. Moscow 115054, Russia
e-mail: focus-endo@yandex.ru

Publisher: Pero Publishing House,
e-mail: info@pero-print.ru
Тел. +7 (495) 973 72 28, www.pero-print.ru

Advertising and Distribution department
Andrey V. Salnikov
e-mail: sale@pero-print.ru

Assistant Managing Editor
Olga V. Nechaeva

Design, desktop publishing
Natalia M. Yukhnova

Printed: Pero Publishing House
Nizhegorodskaya str., 29-33, p. 27, room 105, Moscow 109052
www.pero-print.ru

The price is free

© FOCUS Endocrinology

EDITORIAL BOARD

Elena S. Akarachkova, D. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control", Rehabilitation center Rehaline (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-7629-3773
Alexander S. Ametov, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-7936-7619
Mikhail B. Antsiferov, D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinological Dispensary of DZ of the city of Moscow (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-9944-2997
Maria D. Ardatskaya, D. Sci. (Med.), Prof., Federal State Budgetary Institution of Continuing Professional Education "Central State Medical Academy" (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-8150-307X
Rimma B. Bazarbekova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazakh Medical University of Continuing Education (Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan)
Tatiana P. Bardymova, D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia), ORCID: 0000-0003-4241-2217
Irina N. Bobkova, D. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-8007-5680
Mikhail I. Voevoda, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia), ORCID: 0000-0001-9425-413X
Anna R. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov State Medical University (St. Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5189-9365
Natalia I. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0003-4874-7835
Gulnara R. Vagapova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia), ORCID: 0000-0001-8493-7893
Sergey V. Vorobyev, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0001-7884-2433
Gagik R. Galstyan, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Endocrinology Center (Moscow, Russia), ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6581-4521
Ekaterina N. Dudinskaya, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia), ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7891-6850
Yury A. Karpov, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-1480-0458
Tatiana P. Kiseleva, D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0425-6567
Oksana A. Kislyak, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-2028-8748
Marina A. Kunitsina, D. Sci. (Med.), Prof., Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia), ORCID: 0000-0003-1397-1327
Leonid B. Lazebnik, D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-8736-5851
Irina D. Loranskaya, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-3681-4132
Simon T. Matskeplishvili, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-5670-167X
Ashot M. Mkrtumyan, D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov moscow State university of medicine and dentistry (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-1316-5245
Tatiana V. Morugova, D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University (Ufa, Russia), ORCID: 0000-0001-7405-486X
Igor G. Nikitin, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, National Medical Research Treatment and Rehabilitation Center (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-1699-0881
Olga Sh. Oinotkinova, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University Medical Center, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-9856-8643
Olga D. Ostroumova, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-0795-8225
Lyudmila A. Ruyatkina, D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia), ORCID: 0000-0002-6762-5238
Antonina V. Starodubova, D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-9262-9233
Leonid G. Strongin, D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0000-0003-2645-2729
Lyudmila A. Suplotova, D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia), ORCID: 0000-0001-9253-8075
Natalia V. Chebotareva, D. Sci. (Med.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-2128-8560
Minara Sh. Shamkhalova, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-3433-0142
Marina V. Shestakova, Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-3893-9972

Scientific Editor
Fatima O. Ushanova, C. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

Прогностическая роль индекса глобальной функции левого желудочка и его компаньона (спутника) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом
Ларина В.Н., Лунев В.И.
6

Нарушения сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Ушанова Ф.О., Измайлова М.Я., Надыбина М.Н.
12

Диабет-ассоциированные факторы у госпитализированных больных COVID-19 с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа: фокус на усредненные показатели гликемии в стационаре
Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Дурыгина Е.М., Родина М.Ю.
20

Нарушения липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: фокус на гипертриглицеридемию
Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О.
25

Деинтенсификация как новый тренд в терапии сахарного диабета 2 типа
Яновская Е.А., Яновская М.Я., Калетник Е.И.
31

Кардио-рено-метаболическое здоровье: клинические рекомендации Американской кардиологической ассоциации
Измайлова М.Я., Демидова Т.Ю., Валентович В.В.
35

Патофизиологические аспекты влияния ожирения на течение вирусных заболеваний
Лобанова К.Г., Скуридина Д.В., Баирова В.Э.
46

Обзор данных сравнительной фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности лекарственного препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия
Демидова Т.Ю., Галстян Г.Р., Титова В.В.
52

70 лет применения метформина. Успехи и достижения
Теплова А.С., Богачева Т.Л., Тимофеева А.Е., Стегачева Д.С.
62

Нестероидные блокаторы минералокортикоидных рецепторов как новый инструмент управления кардиоренальными рисками при сахарном диабете 2 типа
Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В.
66

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: роль дифференциальной диагностики в ведении пациентов
Титова В.В., Деева Т.М., Муслимова Х.М.
76

CONTENTS

The prognostic role of the index of global left ventricular function and its companion in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus
Larina V.N., Lunev V.I.
6

Cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus.
Ushanova F.O., Izmaylova M.Y., Nadybina M.N.
12

Diabetes-associated factors in hospitalized COVID-19 patients with concomitant type 2 diabetes mellitus: focus on mean in-hospital glycemic values.
Belikina D.V., Nekrasova T.A., Strongin L.G., Durygina E.M., Rodina M. Yu.
20

Lipid metabolism disorders in patients with type 2 diabetes mellitus: focus on hypertriglyceridemia
Demidova T. Yu., Ushanova F.O.
25

De-intensification as a new trend in the treatment of type 2 diabetes mellitus
Yanovskaya E.A., Yanovskaya M.E., Kaletnik E.I.
31

Cardio-reno-metabolic health: discussing the recommendations of the American Heart Association
Izmaylova M.Y., Demidova T.Yu., Valentovich V.V.
35

Pathophysiological aspects of the effect of obesity on the course of viral diseases
Lobanova K.G., Skuridina D.V., Bairova V.E.
46

Review of data on comparative pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of the superfast insulin drug lispro
Demidova T.Y., Galstyan G.R., Titova V.V.
52

70 years of metformin use. Success and achievements
Teplova A.S., Bogacheva T.L., Timofeeva A.E., Stegacheva D.S.
62

Nonsteroidal mineralocorticoid receptor blockers as a new tool for managing cardiorenal risks in type 2 diabetes mellitus
Demidova T.Y., Skuridina D.V.
66

Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: the role of differential diagnosis in patient management
Titova V.V., Deeva T.M., Muslimova K.M.
76

Слово главного редактора

Уважаемые коллеги!

Предлагаем вашему вниманию очередной номер научно-практического журнала «Focus Эндокринология», посвященный вопросам кардиоэндокринологии. Большинство расстройств эндокринной системы в разной степени ассоциировано с сердечно-сосудистыми заболеваниями, определяющими продолжительность и качество жизни пациентов. Тесная связь эндокринных заболеваний с патологией сердечно-сосудистой системы, как правило, требует мультидисциплинарного подхода к лечению. Так, практически все современные алгоритмы ведения больных с эндокринной патологией фокусируют свое внимание на профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Более того, за последние годы некоторые классы сахароснижающих препаратов вышли за рамки гликемического контроля, демонстрируя значимые эффекты в отношении кардиоваскулярных заболеваний и их исходов, что значительно расширило возможности их применения.

В настоящем выпуске мы затронем множество важнейших новостей в области кардиоэндокринологии. В частности, обсудим новые рекомендации президиума американской кардиологической ассоциации по ведению кардио-рено-метаболического синдрома, в которых предложен принципиально новый взгляд на определение, подходы к стадированию, а также алгоритмы управления данным синдромом. Представлены уникальные данные оригинальных исследований, посвященных ранним предикторам развития ХСН, АССЗ и ХБП, а также особенностям течения нарушений сердечного ритма у пациентов с СД 2 типа и диабет-ассоциированным факторам у больных Covid-19. Вашему вниманию представлены наиболее современные данные по возможностям управления кардиоренальными рисками при СД 2 типа с использованием нового препарата – финеренона, являющегося нестероидным блокатором минералокортикоидных рецепторов. Представлен обзор данных последних отечественных и международных клинических рекомендаций по контролю нарушений липидного обмена с фокусом на управление гипертриглицеридемией при СД 2 типа. Также ознакомим вас с клиническим случаем развития деструктивного тиреотоксикоза на фоне приема амиодарона с описанием актуального алгоритма дифференциальной диагностики.

Надеемся, что представленные в номере данные по междисциплинарным аспектам ведения кардиологических заболеваний у больных с эндокринной патологией будут интересны и полезны практикующим врачам различных направлений.

Главный редактор журнала
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии
лечебного факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова

Т.Ю. Демидова

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-11
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Оригинальное исследование / Original research

Прогностическая роль индекса глобальной функции левого желудочка и его компаньона (спутника) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом

Ларина В. Н., Лунев В. И.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Индекс глобальной функции левого желудочка (ИГФ ЛЖ) – визуализирующий маркер, обладающий выраженными прогностическими свойствами в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летального исхода, определяемый на основании данных как магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, так и эхокардиографического исследования (ЭхоКГ). Сопутствующий показатель (компаньон) ИГФ ЛЖ (ИГФК ЛЖ) – маркер, полученный из среднего квадратичного значения суммы ударного и глобального объема ЛЖ, призванный преодолеть ограничения ИГФ ЛЖ, обусловленные его формулой расчета.

Цель: Оценить прогностическую значимость ИГФ ЛЖ и его компаньона у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН и сахарным диабетом 2 типа, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материал и методы: В исследование включены 215 амбулаторных пациентов: 110 (51,2%) мужчин и 105 (48,8%) женщин в возрасте 72 (67; 78) лет с ХСН IIа–III стадии II–IV ФК. ИГФ ЛЖ (в %) рассчитывался по формуле: ИГФ ЛЖ = (КДО ЛЖ-КСО ЛЖ)/[0,5×(КДО ЛЖ+КСО ЛЖ)+(ММЛЖ/1,05)]×100. ИГФК ЛЖ = {(КДО ЛЖ-КСО ЛЖ)2+[0,5×(КДО ЛЖ+КСО ЛЖ)+(ММЛЖ/1,05)]2}0,5. Длительность периода наблюдения составила 29 (20; 36) месяцев.

Результаты: ИГФ ЛЖ в целом составил 20,6 (16,9; 23,2)%. ИГФК ЛЖ в целом составил 313,8 (262,8; 400,0) мл. В зависимости от наличия или отсутствия СД пациенты были разделены на две группы: 68 пациентов с СД (группа 1); 147 – без СД (группа 2). За период наблюдения 29 (20; 36) месяцев госпитализировано 122 (56,7%) пациента: в группе 1–32 из 68 (47,1%) пациентов; в группе 2–90 из 147 (61,2%) пациентов. Пороговое значение ИГФ ЛЖ для предсказания госпитализации по причине декомпенсации ССЗ у пациентов группы 1 составило 21,4% и ниже (площадь под кривой [ППК] 0,677±0,065, 95% ДИ 0,549–0,805, p=0,012; чувствительность 68,8%, специфичность 61,1%); ИГФК ЛЖ – 300,3 мл и более (ППК 0,666±0,067, 95% ДИ 0,535–0,797, p=0,019; чувствительность 62,5%, специфичность 61,1%). Отмечена большая частота госпитализации по причине декомпенсации ССЗ в группе 1 при ИГФ ЛЖ 21,4% и менее (среди пациентов с ИГФ ЛЖ ⩽21,4% госпитализировано 59,5% пациентов, более 21,4% –32,3%) (ОШ 3,08, p<0,05); при ИГФК ЛЖ 300,3 мл и более (среди пациентов с ИГФК ЛЖ ⩾300,3 мл госпитализировано 58,8% пациентов, менее 300,3 мл – 35,3%) (ОШ 2,62, p>0,05).

Заключение: Пороговое значение ИГФ ЛЖ для предсказания декомпенсации сердечно-сосудистого заболевания с последующей госпитализацией у пациентов 60 лет и старше с ХСН и СД составило ⩽21,4%; ИГФК ЛЖ – ⩾300,3 мл. Полученные данные позволяют рассматривать ИГФ ЛЖ, ИГФК ЛЖ, а также их комбинацию в качестве маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов старшего возраста с ХСН и СД на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, индекс глобальной функции, компаньон индекса глобальной функции, ХСН, СД, ИГФ, ИГФК, эхокардиография.

Для цитирования: Ларина В. Н., Лунев В. И. Прогностическая роль индекса глобальной функции левого желудочка и его компаньона (спутника) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 2(5): 6–11. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-11

The prognostic role of the index of global left ventricular function and its companion in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus

Larina V. N., Lunev V. I.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The index of global left ventricular function (LV IGF) is an imaging marker with pronounced prognostic properties in relation to the development of adverse cardiovascular events and death, determined on the basis of data from both magnetic resonance imaging (MRI) of the heart and echocardiographic examination (EchoCG). Companion indicator (companion) LV IGF (LV IGFC) is a marker obtained from the average quadratic value of the sum of the impact and global LV volume, designed to overcome the limitations of LV IGF due to its calculation formula.

The aim. To evaluate the prognostic significance of LV IGF and its companion in patients aged 60 years and older with CHF and type 2 diabetes mellitus observed in outpatient settings.
Material and methods. The study included 215 outpatient patients: 110 (51.2%) men and 105 (48.8%) women aged 72 (67; 78) years with CHF IIa–III stage II–IV FC. And LVH (in %) was calculated using the formula: EG LV = (KDO LV–CSR LV)/[0.5=(UP TO LV+CSR LV)+(MMLJ/1.05)]=100. IGFC LJ = {(KDO LJ-CSR LJ)2+[0.5×(BDO LJ+CSR LJ)+(MMLJ/1.05)]2}0.5. The duration of the observation period was 29 (20; 36) months.
Results. LV IGF as a whole amounted to 20.6 (16.9; 23.2)%. LV IGF as a whole amounted to 313.8 (262.8; 400.0) ml. Depending on the presence or absence of DM, patients were divided into two groups: 68 patients with DM (group 1); 147 patients without DM (group 2). During the follow–up period of 29 (20; 36) months, 122 (56.7%) patients were hospitalized: in group 1–32 out of 68 (47.1%) patients; in group 2–90 out of 147 (61.2%) patients. The threshold value of LV IGF for predicting hospitalization due to CVD decompensation in group 1 patients was 21.4% or lower (area under the curve [PPK] 0.677±0.065, 95% CI 0.549–0.805, p=0.012; sensitivity 68.8%, specificity 61.1%); LV IGFC – 300.3 ml or more (PPK 0.666±0.067, 95% CI 0.535–0.797, p=0.019; sensitivity 62.5%, specificity 61.1%). There was a high rate of hospitalization due to CVD decompensation in group 1 with LV IGF of 21.4% or less (among patients with LV IGF of ⩽21.4%, 59.5% of patients were hospitalized, more than 21.4% –32.3%) (OR 3.08, p<0.05); with LV IGFC of 300.3 ml or more (among patients with LV IGFC ⩾300.3 ml, 58.8% of patients were hospitalized, less than 300.3 ml – 35.3%) (OR 2.62, p>0.05).
Conclusion. The threshold value of LV IGF for predicting decompensation of cardiovascular disease with subsequent hospitalization in patients 60 years and older with CHF and DM was ⩽21.4%; LV IGF was ⩾300.3 ml. The data obtained allow us to consider LV IGF, LV IGFC, as well as their combination as markers of an unfavorable prognosis in older patients with CHF and DM at the outpatient stage.
Keywords: chronic heart failure, diabetes mellitus, global function index, global function index companion, CHF, DM, IGF, IGFC, echocardiography.

For citation: Larina V. N., Lunev V. I. The prognostic role of the index of global left ventricular function and its companion in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 2(5): 6–11. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-11

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет (СД) характеризуются значительным уровнем заболеваемости и смертности, низким качеством жизни пациентов и высокими финансовыми затратами. Глобальная распространенность ХСН составляет в среднем 3,4%, СД – 6,1% [1, 2]. Распространенность СД 2 типа у лиц с сердечной недостаточностью находится в пределах 10–30%, тогда как встречаемость ХСН у лиц с СД 2 типа составляет 12–57% [3]. Общие факторы риска (ожирение, гипертоническая болезнь, дислипидемия, системное воспаление и нейрогормональная активация) и тесный характер взаимосвязи между ХСН и СД обуславливают взаимное влияние каждой патологии на развитие и прогрессирование другой:

- СД, преимущественно 2 типа, является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе ХСН, повышающим риск ее развития и ускоряющим ее прогрессирование в 2–4 раза, по сравнению с лицами без СД, а вероятность сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ХСН и СД на 50–90% выше, чем у пациентов с ХСН без СД [4, 5];
- ХСН может способствовать развитию инсулинорезистентности, приводя к возникновению СД, и ухудшению гликемического контроля у пациентов с СД [6]. Заболеваемость СД у пациентов с ХСН находится в пределах 20–30 случаев на 1000 человеко-лет, что значительно выше, по сравнению с лицами без ХСН (10,1 случаев на 1000 человеко-лет) [3].

Двунаправленная связь между ХСН и СД обуславливает более высокие показатели госпитализации, заболеваемости и смертности пациентов с ХСН и СД, по сравнению с пациентами без диабета. Оптимальные стратегии лечения должны быть нацелены на оба состояния одновременно, уделяя особое внимание изменению образа жизни, фармакотерапии, гликемическому контролю и снижению сердечно-сосудистого риска, в связи с чем эффективная ранняя профилактика и лечение ХСН имеют решающее значение. В обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) [5] особое внимание уделяется лечению ХСН у пациентов с СД, а именно, рекомендован систематический скрининг на признаки и симптомы ХСН во время каждого клинического визита для обеспечения раннего лечения. С целью своевременной диагностики декомпенсации основной и сопутствующей патологии у пациентов с ХСН и СД, наблюдающихся в амбулаторных условиях, необходимы высокочувствительные и легко воспроизводимые маркеры декомпенсации клинического состояния, к которым является индекс глобальной функции левого желудочка (ИГФ ЛЖ) и его компаньон.

Индекс глобальной функции левого желудочка – маркер, обладающий выраженными прогностическими свойствами в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летального исхода, определяемый на основании данных как магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, так и эхокардиографического исследования (ЭхоКГ). Сопутствующий показатель (компаньон) ИГФ ЛЖ (ИГФК ЛЖ) – маркер, полученный из среднего квадратичного значения суммы ударного и глобального объема ЛЖ, призванный преодолеть ограничения ИГФ ЛЖ, обусловленные его формулой расчета. ИГФК ЛЖ впервые представлен в 2021 году в работе Diaz-Navarro R. A. и соавт., где определялся на основании данных МРТ сердца [7]. В последующих публикациях данный показатель оценивался методом ЭхоКГ и продемонстрировал высокую прогностическую роль в отношении летального исхода у пациентов с ХСН в возрасте 60 лет и старше [8].

На сегодняшний день работы, посвященные изучению прогностической роли ИГФ ЛЖ и его компаньона, определяемых методом ЭхоКГ, у пациентов старшего возраста с ХСН и СД, отсутствуют, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить прогностическую роль ИГФ ЛЖ и его компаньона у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН и СД 2 типа, наблюдающихся в амбулаторных условиях.

Материал и методы исследования

Открытое нерандомизированное наблюдательное исследование.

Критерии включения

Амбулаторные пациенты (мужчины и женщины); возраст 60 лет и старше; ХСН IIа–III стадии, II–IV ФК по классификации ХСН ОССН (2002 г.), диагностированная не менее трех месяцев до включения в исследование; причина ХСН: ишемическая болезнь сердца (ИБС) и/или артериальная гипертензия (АГ); отсутствие госпитализаций из-за декомпенсации ХСН в течение 3 месяцев до включения в исследование; стабильное, оптимальное фармакологическое лечение ХСН; оптимальная визуализация сердца при двухмерном ЭхоКГ исследовании; добровольное участие в исследовании.

Сплошное включение пациентов в исследование проводилось в период с января 2020 года по ноябрь 2022 года в ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1 ДЗМ». В представленный ниже фрагмент исследования были включены 215 амбулаторных пациентов: 110 (51,2%) мужчины и 105 (48,8%) женщины в возрасте 60–88 лет [медиана 72 (67; 78) лет] с ХСН IIа–III стадии II–IV ФК. Причина ХСН: верифицированная ранее ИБС у 166 (77,2%), АГ без клинических и ЭхоКГ признаков ИБС – у 49 (22,8%) пациентов. ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) выявлена у 140 (65,1%), ХСН с умеренно сниженной ФВ (ХСНусФВ) – у 28 (13,0%), ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ) – у 47 (21,9%) пациентов. Длительность периода наблюдения составила 29 (20; 36) месяцев.

Обследование пациентов включало физикальный осмотр с оценкой жалоб, анамнеза, тяжести клинического состояния, интерпретацию результатов инструментально-лабораторных методов обследования, расчет ИГФ ЛЖ и его компаньона. Наличие бендопноэ расценивалось в случае возникновении одышки при наклоне корпуса вперед в течение 30 секунд. В качестве конечного события рассматривали госпитализацию по причине декомпенсации сердечно-сосудистого заболевания.

ЭхоКГ исследование проводилось в двухмерном (В-режиме) на аппарате General Electric Vivid 3 согласно рекомендациям Американской Ассоциации эхокардиографии и Европейского общества сердечно-сосудистой визуализации. **ИГФ ЛЖ** (в %) рассчитывался по формуле: ИГФ ЛЖ = (КДО ЛЖ-КСО ЛЖ)/[0,5×(КДО ЛЖ+КСО ЛЖ)+(ММЛЖ/1,05)]×100, где: КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

Компаньон ИГФ ЛЖ (мл) рассчитывался по формуле:

$$ИГФК\ ЛЖ=\sqrt{КДО\ ЛЖ - КСО\ ЛЖ)^2} + \\ +\sqrt{[0,5\times(КДО\ ЛЖ+КСО\ ЛЖ)+(ММЛЖ/1,05)]^2}.$$

Исследование было принято к сведению Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Статистическая обработка данных проведена в программе IBM SPSS Statistics V23.0. Качественные переменные представлены абсолютными значениями (n) и процентами (%); количественные – средним значением ± стандартным отклонением (M±SD) при p-значениях критерия Шапиро-Уилка ($p_{ШУ}$) более 0,05; медианой (Me) и межквартильным размахом (Q1; Q3) – в остальных случаях. При сравнении количественных признаков независимых выборок при $p_{ШУ}\geqslant0,05$ и равенстве дисперсий (критерий Ливиня) использовался двухвыборочный Т-критерий (2 выборки) или ANOVA и апостериорный тест GT2 Гохберга (⩾3 выборки), в остальных случаях – U-критерий Манна-Уитни (2 выборки) или критерий Краскела-Уоллиса и апостериорный U-критерий Манна-Уитни (⩾3 выборки); при сравнении качественных – анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2, поправка Йетса, точный критерий Фишера). Взаимосвязь количественной (при $p_{ШУ}\geqslant0,05$) и дихотомической переменных оценивалась с помощью точечно-бисериального коэффициента корреляции; двух дихотомических – критерия Фи (ф); в остальных случаях – коэффициента ранговой корреляции Спирмена с оценкой силы связи по шкале Чеддока и определением ОШ и 95% ДИ в регрессионном анализе. Прогностическая роль ИГФ ЛЖ оценивалась в ROC-анализе. Различия считались статистически значимыми при значениях двустороннего $p<0,05$.

Результаты

Значение ИГФ ЛЖ у пациентов с ХСН составило 20,6 (16,9; 23,2)%; ИГФК ЛЖ – 313,8 (262,8; 400,0) мл, ФВ ЛЖ – 55 (41; 60)%.

В зависимости от наличия или отсутствия СД пациенты были разделены на две группы: 68 пациентов с СД (группа 1); 147 – без СД (группа 2).

Пациенты 2-х групп были сопоставимы по основным параметрам и отличались по полу, статусу курения, индексу массы тела (ИМТ), основным ЭхоКГ параметрам за исключением ИГФ ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ (таблица 1).

Таблица 1.
Характеристика пациентов с ХСН

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Пол, % муж/жен	36,8/63,2	57,8/42,2	**0,004**
Возраст, лет*	72 (68; 78)	72 (66; 77)	0,359
Табакокурение, n (%)	5 (7,4)	28 (19,4)	**0,031**
II функциональный класс ХСН, n (%) III функциональный класс ХСН, n (%) IV функциональный класс ХСН, n (%)	42 (61,8) 21 (30,9) 5 (7,4)	86 (58,5) 50 (34,0) 11 (7,5)	0,677
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м^{2}*	30,2 (27,9; 33,7)	26,8 (23,8; 30,7)	**<0,001**
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.*	130 (120; 150)	130 (120; 140)	0,188
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.*	80 (70; 88)	80 (70; 85)	0,926
Частота сердечных сокращений, ударов в мин*	72 (65; 85)	70 (65; 80)	0,247
Бендопноэ, n (%)	26 (50,0)**	36 (43,9)***	0,429
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	56 (82,4)	110 (74,8)	0,222
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	38 (55,9)	90 (61,2)	0,459
Артериальная гипертензия, n (%)	68 (100)	146 (99,3)	0,496
Хроническая болезнь почек, n (%)	28 (41,2)	74 (50,3)	0,267
Фибрилляция предсердий, n (%)	23 (33,8)	39 (26,5)	0,273
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м^{2}*	66 (50; 78)	61 (51; 70)	0,374
N-концевой-проМНУП, пг/мл*	2000 (218; 17639)	1195 (479; 2311)	0,593
Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), %*	59 (50; 62)	53 (35; 60)	**0,002**
Индекс глобальной функции ЛЖ (ИГФ ЛЖ), %*	21,3 (17,6; 23,6)	20,0 (16,7; 22,8)	0,185
Компаньон ИГФ ЛЖ, %*	300 (258; 374)	332 (266; 422)	**0,032**
Конечно-диастолический размер (КДР), см*	4,9 (4,6; 5,5)	5,1 (4,8; 6,1)	**0,009**
Конечно-систолический размер (КСР), см*	3,5 (3,0; 3,9)	3,8 (3,4; 4,6)	**0,003**
Конечно-диастолический объем (КДО), мл*	107 (90; 135)	119 (98; 180)	**0,002**
Конечно-систолический объем (КСО), мл*	44 (35; 66)	55 (41; 110)	**0,004**
Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), см*	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	0,433
Толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), см*	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	0,093
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	43 (63,2)	98 (66,7)	0,629
Сартаны, n (%)	23 (33,8)	32 (21,8)	**0,047**
Диуретики, n (%)	40 (58,8)	95 (64,6)	0,342
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	20 (29,4)	36 (24,5)	0,455
В-адреноблокаторы, n (%)	57 (83,8)	103 (70,1)	**0,028**
Статины, n (%)	39 (57,4)	57 (38,8)	**0,008**
Дигоксин, n (%)	3 (4,4)	18 (12,2)	0,071
Антиагреганты, n (%)	28 (41,2)	63 (42,9)	0,882
Ингибитор рецепторов ангиотензина/неприлизина, n (%)	0 (0)	6 (4,1)	-
Глифлозины, n (%)	2 (2,9)	1 (0,7)	1,000
Примечание – * – данные представлены в виде Me (Q1; Q3) ** – n=52 *** – n=82			

За период наблюдения 29 (20; 36) месяцев госпитализировано 122 (56,7%) пациента: в группе 1–32 из 68 (47,1%) пациентов; в группе 2–90 из 147 (61,2%) пациентов.

По данным ROC-анализа, пороговое значение ИГФ ЛЖ для предсказания госпитализации по причине декомпенсации ССЗ у пациентов группы 1 составило 21,4% и ниже (площадь под кривой [ППК] 0,677±0,065, 95% ДИ 0,549–0,805, p=0,012; чувствительность 68,8%, специфичность 61,1%); ФВ ЛЖ – 56,0% и менее (ППК 0,735±0,059, 95% ДИ 0,619–0,852, p=0,001; чувствительность 62,5%, специфичность 66,7%); ИГФК ЛЖ – 300,3 мл и более (ППК 0,666±0,067, 95% ДИ 0,535–0,797, p=0,019; чувствительность 62,5%, специфичность 61,1%) (рисунок 1).

Отмечена большая частота госпитализации по причине декомпенсации ССЗ в группе 1:

- при ИГФ ЛЖ 21,4% и менее госпитализировано 22 из 37 (59,5%) пациентов, более 21,4% – 10 из 31 (32,3%) (ОШ 3,08, 95% ДИ 1,13–8,36, p<0,05);
- при ФВ ЛЖ 56,0% и менее госпитализировано 20 из 32 (62,5%) пациентов, более 56,0% – 12 из 36 (33,3%) (ОШ 3,33, 95% ДИ 1,23–9,03, p<0,05);

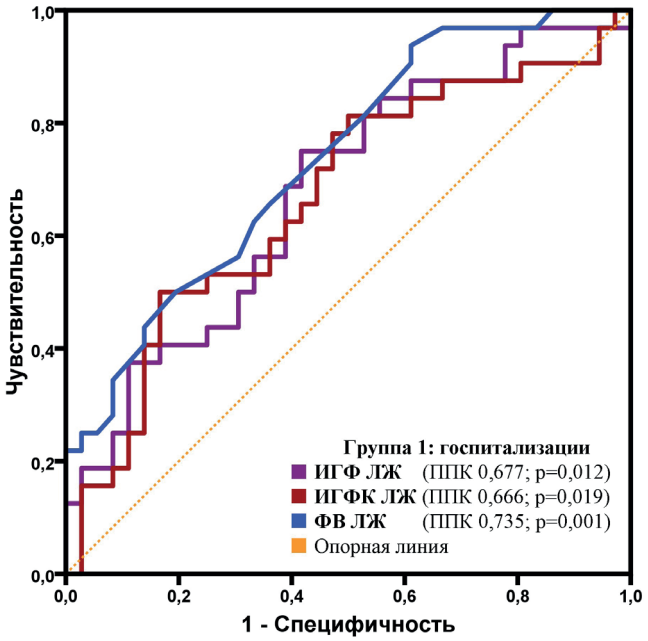


Рисунок 1. ROC-кривые для определения прогностической роли индекса глобальной функции левого желудочка (ИГФ ЛЖ), компаньона ИГФ ЛЖ (ИГФК ЛЖ) и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) для госпитализации по причине декомпенсации сердечно-сосудистого заболевания в группе 1. Площадь под кривой (ППК) для ИГФ ЛЖ составила 0,677, p=0,012; для ИГФК ЛЖ – 0,666, p=0,019; для ФВ ЛЖ – 0,735, p=0,001

– при ИГФК ЛЖ 300,3 мл и более госпитализировано 20 из 34 (58,8%) пациентов, менее 300,3 мл – 12 из 34 (35,3%) (ОШ 2,62, 95% ДИ 0,98–6,98, p>0,05).

Пороговое значение ИГФ ЛЖ для предсказания госпитализации по причине декомпенсации ССЗ у пациентов группы 2 составило 20,6% и ниже (ППК 0,700±0,044, 95% ДИ 0,614–0,785, p<0,001; чувствительность 65,6%, специфичность 64,9%); ФВ ЛЖ – 56,0% и менее (ППК 0,738±0,043, 95% ДИ 0,655–0,821, p<0,001; чувствительность 75,6%, специфичность 64,9%); ИГФК ЛЖ – 316,5 мл и более (ППК 0,719±0,043, 95% ДИ 0,634–0,804, p<0,001; чувствительность 67,8%, специфичность 68,4%) (рисунок 2).

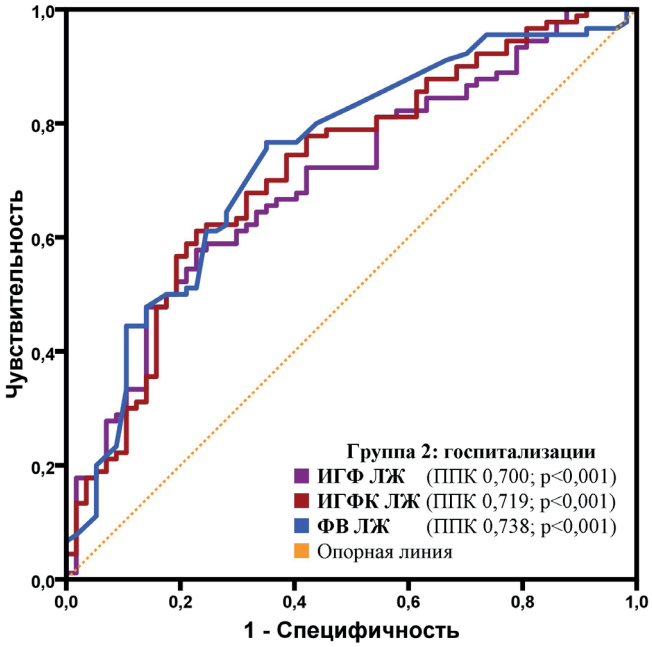


Рисунок 2. ROC-кривые для определения прогностической роли индекса глобальной функции левого желудочка (ИГФ ЛЖ), компаньона ИГФ ЛЖ (ИГФК ЛЖ) и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) для госпитализации по причине декомпенсации сердечно-сосудистого заболевания в группе 2. Площадь под кривой (ППК) для ИГФ ЛЖ составила 0,700, p<0,001; для ИГФК ЛЖ – 0,719, p<0,001; для ФВ ЛЖ – 0,738, p<0,001

Отмечена большая частота госпитализации по причине декомпенсации ССЗ в группе 2:

– при ИГФ ЛЖ 20,6% и менее госпитализировано 59 из 80 (73,8%) пациентов, более 20,6% – 31 из 67 (46,3%) (ОШ 3,26, 95% ДИ 1,63–6,52, p<0,05);
– при ФВ ЛЖ 56,0% и менее госпитализировано 69 из 89 (77,5%) пациентов, более 56,0% – 21 из 58 (36,2%) (ОШ 6,08, 95% ДИ 2,93–12,63, p<0,05);
– при ИГФК ЛЖ 316,5 мл и более госпитализировано 61 из 79 (77,2%) пациентов, менее 316,5 мл – 29 из 68 (42,7%) (ОШ 4,56, 95% ДИ 2,24–9,29, p<0,05).

Отклик пациентов в конце наблюдения составил 100%.

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено оценке прогностической роли ИГФ ЛЖ и его компаньона в отношении госпитализации по причине декомпенсации ССЗ у пациентов с ХСН и СД в возрасте 60 лет и старше. В работе впервые были получены значения ИГФК ЛЖ у пожилых пациентов с ХСН и СД.

ИГФ ЛЖ и его компаньон продемонстрировали высокое прогностическое значение в отношении наступления декомпенсации ССЗ с последующей госпитализацией у пациентов с ХСН и СД в возрасте 60 лет и старше в течение 36 месяцев. При этом ИГФ ЛЖ видится более чувствительным и специфичным маркером, по сравнению с компаньоном (ОШ 3,08 и 2,62, соответственно).

В исследовании Душиной А. Г. и соавт. [9] было показано, что у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и СД более выражены дилатация предсердий, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ и масса миокарда ЛЖ (p<0,05), отмечается худшее качество жизни (p<0,01) и тяжелое течение ХСН, по сравнению с лицам без СД.

Полученные нами данные не согласуются с данным исследованием и свидетельствуют о меньшей выраженности патологического ремоделирования левого желудочка в группе пациентов с СД, что можно объяснить неоднородностью распределения пациентов с разной ФВ ЛЖ в двух группах. Среди лиц без СД количество пациентов с низкой ФВ ЛЖ было более чем в 2 раза выше, чем среди лиц с диабетом (27,2% и 10,3%, соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимых различиях в величине ИГФК ЛЖ между пациентами с ХСН в зависимости от наличия или отсутствия СД. Однако необходимы дальнейшие исследования с целью определения возможности применения ИГФК ЛЖ в качестве дифференцирующего маркера между когортами пациентов с СД и без СД.

Стоит отметить высокий интерес исследователей к проблеме коморбидности ХСН и СД, в том числе и к поиску новых визуализирующих маркеров. В исследовании Утиной Т. Г. и соавт. [10] с целью изучения возможностей метода спекл-трекинговой ЭхоКГ (СТЭ) в ранней диагностике субклинической дисфункции миокарда ЛЖ при СД 2 типа у лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний сравнивались пациенты трех групп: 53 пациента с СД 2 типа, 20 – с предиабетом и 47 – без нарушений углеводного обмена. Было установлено, что у пациентов с СД без клинических проявлений ССЗ, в сравнении с лицами без нарушений углеводного обмена, вероятность выявления диастолической дисфункции миокарда ЛЖ выше в 4,4 раза, а у пациентов с предиабетом в 3,4 раза.

Полученные результаты демонстрируют высокую прогностическую роль ФВ ЛЖ в отношении в отно-

шении декомпенсации ССЗ с последующей госпитализацией с отрезным значением 56,0% и менее. Использование данного порогового значения в клинической практике видится нецелесообразным, поскольку включает всех пациентов с ХСН с низкой и умеренно сниженной ФВ ЛЖ и не позволяет предсказать вероятность неблагоприятного исхода в данных когортах. Однако, как было показано в исследовании Лариной В. Н. и соавт. [8], определение ФВ ЛЖ необходимо в случаях с одинаковыми значениями ИГФ ЛЖ и ИГФК ЛЖ. Мы рекомендуем использовать в рутинной клинической амбулаторной практике трехкомпонентную мультимаркерную систему, включающую оценку ФВ ЛЖ и расчет ИГФ ЛЖ и его компаньона, поскольку комбинация данных маркеров обладает более высоким дифференциальным и прогностическим потенциалом, что требует дальнейшего изучения в более крупных исследованиях.

Выводы

Пороговое значение ИГФ ЛЖ для предсказания декомпенсации ССЗ с последующей госпитализацией у пациентов 60 лет и старше с ХСН и СД составило ⩽21,4%; ИГФК ЛЖ – ⩾300,3 мл. Полученные данные позволяют рассматривать ИГФ ЛЖ, ИГФК ЛЖ, а также их комбинацию в качестве маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов старшего возраста с ХСН и СД на амбулаторном этапе.

Литература/References

1. Norhammar A., Bodegard J., Vanderheyden M. et al. Prevalence, outcomes and costs of a contemporary, multinational population with heart failure. Heart. 2023 Mar 10;109(7):548–556. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321702
2. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2023 Jul 15;402(10397):203–234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6
3. Seferović P.M., Petrie M. C., Filippatos G. S. et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018 May;20(5):853–872. doi: 10.1002/ejhf.1170
4. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
5. Marx N., Federici M., Schütt K. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):4043–4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192
6. Elendu C., Amaechi D. C., Elendu T. C. et al. Heart failure and diabetes: Understanding the bidirectional relationship. Medicine (Baltimore). 2023 Sep 15;102(37):e34906. doi: 10.1097/MD.0000000000034906
7. Diaz-Navarro R.A., Kerkhof P. L.M. Left Ventricular Global Function Index and the Impact of its Companion Metric. Front Cardiovasc Med. 2021 Aug 30;8:695883. doi: 10.3389/fcvm.2021.695883
8. Larina V.N., Lunev V. I. Prognostic role of the left ventricular global function index companion in patients with chronic heart failure. Eur J Intern Med. 2023 Nov;117:134–136. doi: 10.1016/j.ejim.2023.07.036
9. Душина А.Г., Лопина Е. А., Либис Р. А. ОСОБЕННОСТИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 1; URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=32426 (дата обращения: 31.10.2023). doi: 10.17513/spno.32426
10. Утина Т. Г., Акашева Д. У., Корсунский Д. В., Драпкина О. М. Значение стандартной и спекл-трекинговой эхокардиографии для ранней диагностики бессимптомной дисфункции миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(1):3478. https://doi.org/10.15829/1728–8800–2023–3478

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

***Ларина Вера Николаевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; адрес: Россия, 117997, Москва, улица Островитянова, д. 1; телефон: 8 (910) 473–35–66; **ORCID:** 0000-0001-7825-5597; **eLibrary SPIN:** 3674–9620; **e-mail:** larinav@mail.ru.

Лунев Виктор Иванович – ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; адрес: Россия, 117997, Москва, улица Островитянова, д. 1; телефон: 8 (918) 105–27–33; **ORCID:** 0000-0001-9002-7749; **eLibrary SPIN:** 6618–7536; **e-mail:** sandvit@ya.ru.

***Автор, ответственный за контакты с редакцией:** larinav@mail.ru.

Рукопись получена 14.02.2024. **Рецензия получена** 01.04.2024. **Принята к публикации** 12.04.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

***Vera N. Larina** – Doc. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia, ORCID: 0000-0001-7825-5597; eLibrary SPIN: 3674–9620; e-mail: larinav@mail.ru

Viktor I. Lunev – Assistant of the Department of Polyclinic Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia, ORCID: 0000-0001-9002-7749; eLibrary SPIN: 6618–7536; e-mail: sandvit@ya.ru.

***Corresponding author** larinav@mail.ru.

Received: 14.02.2024. **Revision Received:** 01.04.2024. **Accepted:** 12.04.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-12
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Оригинальное исследование / Original research

Нарушения сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Ушанова Ф. О., Измайлова М. Я., Надыбина М. Н.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Введение. Вклад сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в увеличение показателей инвалидизации и смертности во всем мире продолжает неуклонно расти. В настоящее время основной фокус внимания направлен на проблему атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) при СД, в то время как проявления нарушений ритма сердца (НРС) в условиях нарушений углеводного обмена недостаточно изучены.
Цель исследования. Проанализировать и сравнить лабораторные, инструментальные и объективные показатели у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и без, имеющих нарушения сердечного ритма (НРС) в анамнезе.
Материалы и методы. Обследовано 103 пациента с НРС (52 мужчины и 51 женщина). Сформированы 2 группы: основная группа – пациенты с НРС и СД 2 типа (n=51) (группа 1), контрольная группа – пациенты с НРС без СД (n=52) (группа 2). Выполнен сравнительный анализ лабораторно-инструментальных и клинико-анамнестических данных в группах. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программе «Excel» («Microsoft»), программы «Statistica 10» («Statsoft Inc»). За уровень значимости принималось значение p <0,05. Определение достоверности различий между группами проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена.
Результаты. Средний возраст общей группы составил 67 [18;97] лет, пациентов с СД 2 типа 69 [53;93] лет, пациентов без СД 65 [18;97] лет. По данным выполненного регрессионного анализа установлено, что СД у пациентов был связан с выявлением фибрилляции предсердий (ОШ 2,69 (95% ДИ 1,076;6,71), p=0,034), в частности, ее постоянной формы (p=0,025, коэфф. V Крамера = 0,33), а также с наличием наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭС) (ОШ 0,235 (95%ДИ 0,09;0,59), p=0,002, коэфф. V Крамера = 0,311). При этом не выявлено достоверной связи СД с наличием пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий, трепетания предсердий (ТП), блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), АВ-блокады, СА-блокады, желудочковой экстрасистолии, наджелудочковой тахикардии (НЖТ) и СССУ.
При оценке функциональных показателей миокарда по данным Эхо-КГ выяснено, что в основной группе по сравнению с контрольной чаще встречалась значительная (34% против 27%) и выраженная (18% против 6%) легочная гипертензия, но разница была статистически не значимой (p>0,05).
При оценке структурно-геометрических показателей миокарда выяснено, что в основной группе чаще встречалась концентрическая гипертрофия миокарда (22% против 15%), а в контрольной группе – концентрическое ремоделирование миокарда (14% против 25%), (p>0,05).
Выводы. СД является значимым фактором риска более тяжелого течения НРС, в частности фибрилляции предсердий и наджелудочковых эктопий. В связи с этим принципиально важное значение имеет контроль углеводного обмена и профилактика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний для сохранения основных функций миокарда и улучшения качества жизни пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, легочная гипертензия, сердечная недостаточность, ожирение

Для цитирования: Ушанова Ф. О., Измайлова М. Я., Надыбина М. Н. Нарушения сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 2(5): 12–18. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-12

Cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus

Ushanova F. O., Izmaylova M. Y., Nadybina M. N.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Introduction. The contribution of type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes) and cardiovascular diseases (CVD) to the increase in disability and mortality rates worldwide continues to grow steadily. Currently, the main focus is on the problem of atherosclerotic cardiovascular diseases (ACCD) in DM, while the manifestations of cardiac arrhythmias (LDC) in conditions of carbohydrate metabolism disorders have not been sufficiently studied.
The purpose of the study. To analyze and compare laboratory, instrumental and objective indicators in patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes mellitus) and without, who have a history of cardiac arrhythmias (LDC).
Materials and methods. 103 patients with LDC (52 men and 51 women) were examined. 2 groups were formed: the main group – patients with LDC and type 2 diabetes (n=51) (group 1), the control group – patients with LDC without diabetes (n=52) (group 2). A comparative analysis of laboratory-instrumental and clinical-anamnestic data in the groups was performed. Statistical data processing was performed using the statistical software package "Excel" ("Microsoft"), the program "Statistica 10" ("Statsoft Inc"). The value of p <0.05 was taken as the significance level. The reliability of the differences between the groups was determined using the Mann-Whitney U-test, and the correlation analysis was carried out using the Spearman criterion.

Results. The average age of the general group was 67[18;97] years, patients with type 2 diabetes 69 [53;93] years, patients without diabetes 65 [18;97] years. According to the performed regression analysis, it was found that DM in patients was associated with the detection of atrial fibrillation (OR 2.69 (95% CI 1.076;6.71), p=0.034), in particular, its constant form (p=0.025, coefficient. Kramer's V = 0.33), as well as with the presence of supraventricular extrasystole (NJES) (OR 0.235 (95%CI 0.09;0.59), p=0.002, coefficient. Kramer's V = 0.311). At the same time, there was no significant association of DM with the presence of paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation, atrial flutter (TP), BLNPG, AV block, CA block, ventricular extrasystole, supraventricular tachycardia (NVT) and SSSI.

When evaluating the functional parameters of the myocardium according to Echo-KG data, it was found that in the main group, compared with the control group, significant (34% vs. 27%) and pronounced (18% vs. 6%) pulmonary hypertension were more common, but the difference was not statistically significant (p>0.05).

When assessing the structural and geometric parameters of the myocardium, it was found that concentric myocardial hypertrophy was more common in the main group (22% vs. 15%), and in the control group – concentric myocardial remodeling (14% vs. 25%), (p>0.05).

Conclusions. DM is a significant risk factor for a more severe course of LDC, in particular atrial fibrillation and supraventricular ectopias. In this regard, it is of fundamental importance to control carbohydrate metabolism and prevent risk factors for cardiovascular diseases in order to preserve the basic functions of the myocardium and improve the quality of life of patients with diabetes mellitus.

Key words: cardiac arrhythmia, atrial fibrillation, diabetes mellitus, pulmonary hypertension, heart failure, obesity

For citation: Ushanova F. O., Izmaylova M. Y. Nadybina M. N. Cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 2(5): 12–18. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-12

Введение

Вклад сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в увеличение показателей инвалидизации и смертности во всем мире продолжает неуклонно расти. Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в настоящее время число взрослых людей с СД достигло 537 млн человек. К 2030 году прогнозируется рост заболеваемости СД до 643 млн, а к 2045-му ожидается поражение 783 млн человек [1]. Негативные последствия СД 2 типа связаны с его осложнениями и ассоциированными состояниями, включающими ишемическую болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, инсульт, ожирение, хроническая болезнь почек и другие. Причем в настоящее основной фокус внимания направлен на проблему атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) при СД, в то время как проявления нарушений ритма сердца (НРС) в условиях нарушений углеводного обмена недостаточно изучены.

Известно, что длительные эпизоды аритмии увеличивают вероятность сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти (ВСС) [2]. Желудочковые аритмии и ВСС чаще всего возникают на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), кардиомиопатии и сердечной недостаточности (СН) и часто отягощают состояние лиц, страдающих сахарным диабетом и ожирением [3]. Большая часть опубликованных на сегодняшний день данных посвящена вопросам взаимосвязи СД и фибрилляции предсердий (ФП). ФП является наиболее распространенной формой наджелудочковой аритмии. Это прогрессирующее заболевание, переходящее обычно от пароксизмальной к персистирующей и постоянным формам и связанное с электрическим и структурным ремоделированием миокарда. Факторы риска развития фибрилляции предсердий (ФП) включают СН и пороки клапанов сердца, артериальную гипертензию (АГ) и СД. СД негативно влияет на электрическую активность сердца, приводя к нарушению проведения потенциала действия или реполяризации и, как следствие, повышая риски внезапной сердечной смерти от аритмии [4].

Последние всесторонние метаанализы доказывают, что пациенты с СД имеют на 40% больший риск развития ФП по сравнению с пациентами без СД [5]. Также есть данные о том, что риск ФП выше на 20% у пациентов с предиабетом, и этот риск возрастает до 28% после манифестации СД [6].

С появлением современных исследований становится все более очевидным, что СД является существенным фактором, способствующим развитию НРС. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе этой четкой взаимосвязи, до конца не выяснены. Известно, что кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) является частым осложнением СД и основной причиной дисрегуляции сердечной деятельности. К факторам риска развития КАН относят декомпенсированный сахарный диабет, хроническую гипергликемию, вариабельность гликемии с чередованием эпизодов гипо- и гипергликемии, АГ, а также возраст пациента, длительность СД, ожирение и курение. Типичные проявления КАН включают нарушения сердечного ритма, сердечно-сосудистую нестабильность, низкую толерантность к физическим нагрузкам, а также более высокую смертность среди пациентов [7]. В основе сложной взаимосвязи СД и сердечных аритмий лежит взаимодействие всех перечисленных потенциальных факторов. Частые гипо- или гипергликемии, колебания уровня глюкозы, а также структурное ремоделирование миокарда, фиброз, изменение электрической проводимости и вегетативная дисфункция способствуют возникновению аритмий и ускоряют их прогрессирование [8].

Известно также, что ожирение, часто сопутствующее сахарному диабету, может быть самостоятельным провоцирующим фактором риска. Объем перикардиального жира тесно связан с пароксизмальной и персистирующей формами ФП независимо от традиционных факторов и, вероятно, играет роль в патогенезе данного осложнения [9]. Также была доказана прямая дозозависимая связь между повышением уровня глюкозы в крови и ФП, что позволило определить существенную роль данного фактора в прогрессии ФП [10]. Однако гипергликемию нельзя уверенно назвать основным инициатором развития ФП [11]. Так, согласно результатам проспективного исследования «ACCORD», интенсивный гликемический контроль не влиял на

частоту впервые возникшей ФП [12]. Другие крупные исследования показали, что интенсивный контроль уровня глюкозы не способствует снижению смертности от сердечно-сосудистых причин [13].

Более того, общепризнано, что тяжелые гипогликемии несут гораздо больший проаритмический риск, чем эугликемия или гипергликемия, и за последние годы появились новые данные, подтверждающие взаимосвязь гипогликемических состояний с повышенным риском аритмий [14].

Таким образом, из-за сложной, многофакторной природы СД его связь с сердечными аритмиями еще полностью не изучена. Поиск причин НРС и способов влияния на механизмы патогенеза остается одной из основных задач современной медицины в области СД на сегодняшний день.

Цель исследования

Проанализировать и сравнить лабораторные, инструментальные и объективные показатели у пациентов с СД 2 типа и без, имеющих нарушения сердечного ритма анамнезе.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе эндокринологического и кардиологического отделений ГБУЗ ГКБ 68 им. В. П. Демихова. Включено 103 пациента с НРС (52 мужчины и 51 женщина). Сформированы 2 группы: основная группа – пациенты с НРС и СД 2 типа (n=51) (группа 1), контрольная группа – пациенты с НРС без СД (n=52) (группа 2). Группы были сопоставимы по ассоциированным сопутствующим заболеваниям. Критерии исключения из исследования: сахарный диабет 1 типа, нарушение функции щитовидной железы, врожденные и гемодинамически значимые приобретенные пороки сердца.

Выполнен ретроспективный сравнительный анализ лабораторных и инструментальных данных, сопутствующих заболеваний в группах. Определяли уровень общего холестерина (ОХ, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л). В группе СД рассчитан средний уровень НвА1с%. Оценка НРС и вариабельности сердечного ритма проводилась на основании данных холтеровского мониторирования ЭКГ. Выполнена оценка частоты приступов ФП: редкие приступы – частота менее 1 раза в месяц (1), средней частоты (2) – 1–3 раза в месяц, частые (3) – несколько раз в неделю, сверхчастые (4) – ежедневные, непрерывно рецидивирующие (5) – несколько раз в день. Оценка тяжести приступов ФП: легкая степень (1) – приступы не ощущаются, воспринимаются как легкое сердцебиение, частота сокращения желудочков (ЧСЖ) менее 150 в 1 минуту, АД нормальное или несколько повышенное; средняя степень (2) – приступы сопровождаются слабостью, одышкой при умеренной физической нагрузке, головокружением, ЧСЖ 150–180 в 1 минуту, АД повышено; тяжелая степень (3) – приступы, протекающие с симптомами острой левожелудочковой недостаточности, пресинкопальными или синкопальными состояниями, снижением систолического АД.

Структурно-геометрические показатели миокарда оценивали по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Проанализированы показатели: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ, мм), конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ, мм), толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСЛЖ, мм), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП, мм), конечно-систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ, мл), конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, мл), фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ, %), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, гр), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, гр/м2) рассчитан по отношению к площади поверхности тела (R. Devereux, 1984). Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ, мм) рассчитывался, как отношение суммы толщины ЗСЛЖ и МЖП к КДР ЛЖ.

Далее оценивалась геометрическая модель ЛЖ:

- концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (КГМ ЛЖ) – ИММЛЖ более 125 г/м2 для мужчин и 110 г/м2 для женщин, ОТС ЛЖ более 0,45,
- эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (ЭГМ ЛЖ) – увеличение ИММЛЖ, ОТС ЛЖ менее 0,45;
- концентрическое ремоделирование миокарда (КРМ) – ИММЛЖ менее 125–110 г/м2, ОТС ЛЖ более 0,45.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакетов программ Microsoft Excel 2016 и Jamovi (Версия 1.0.1) [Computer Software] (источник: https://www.jamovi.org). Для описания количественных признаков выборки использовалось среднее значение (M) со среднеквадратическим отклонением (δ) и 95% доверительным интервалом, а для признаков, распределение которых отличается от нормального, в виде медиан с интерквартильным размахом Me [Q1; Q3]. Качественные данные выборки описаны с указанием абсолютной и относительной частоты n (%). Для сравнения двух независимых групп использовались непараметрические двусторонние критерии Манна-Уитни и Фишера. Для количественного описания тесноты связи между признаками проводился корреляционный анализ по Спирмену. За уровень значимости принималось значение $p < 0,05$.

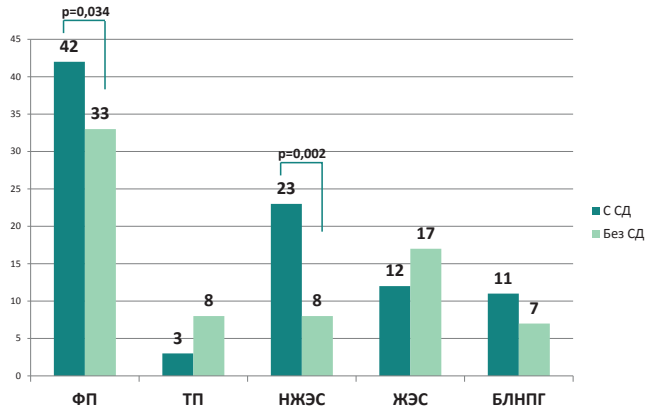
Результаты

Медиана возраста общей группы составила 67 [18;97] лет, пациентов с СД 2 типа 69 [53;93] лет, пациентов без СД – 65 [18;97] лет. Возрастное распределение (по ВОЗ) в группе 1 составило: среднего возраста (45–59 года) – 18%, пожилого возраста (60–74 года) – 43%, старческого возраста (75–90 лет) – 37%, долгожителей (старше 90 лет) – 2%. В группе 2 на пациентов молодого возраста (18–44 года) приходилось 15%, среднего возраста – 23%, пожилого возраста 31%, старческого возраста – 21%, долгожителей – 10%. Основные лабораторные характеристики пациентов обеих групп представлены в таблице 1.

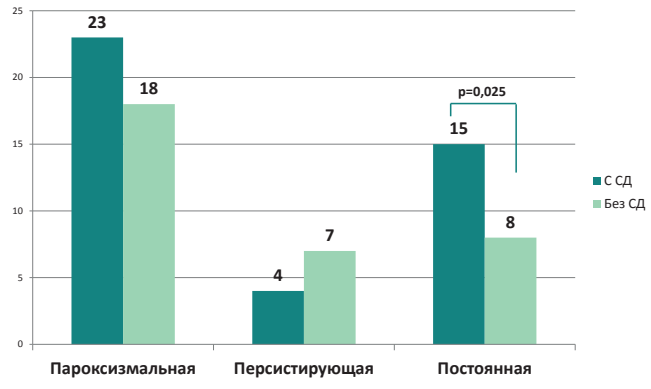
Таблица 1.
Лабораторные данные пациентов с и без СД

Параметр	С СД2, n=51	Без СД, n=52	Значение p
HbA1c	8,6[5,6;13,8]	-	
ХС общ	4,0[2,5;9,1]	4,25[2,1;8,1]	0,091
ТГ общ	1,5[0,8;7,1]	1,5[0,65;4,9]	0,611
ЛПНП	2,5[1,36;4,9]	2,5[1,19;5,07]	0,409
ЛПВП	1,2[0,44;2,45]	1,2[0,48;2,07]	0,780

По данным выполненного регрессионного анализа установлено, что СД у пациентов был связан с выявлением фибрилляции предсердий (ОШ 2,69 (95%ДИ 1,076;6,71), p=0,034, коэфф. V Крамера = 0,212), в частности, ее постоянной формы (p=0,025, коэфф. V Крамера = 0,33), а также с наличием наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭС) (p=0,002, коэфф. V Крамера = 0,311). При этом не выявлено достоверной связи СД с наличием пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий, трепетания предсердий (ТП), блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), АВ-блокады, СА-блокады, желудочковой экстрасистолии, наджелудочковой тахикардии (НЖТ) и СССУ (рис. 1а, б).



(а)



(б)

Рисунок 1. Оценка нарушений сердечного ритма в группах: (а) сравнительный анализ частоты встречаемости различных форм нарушений ритма в зависимости от наличия СД; (б) сравнительный анализ частоты встречаемости различных форм фибрилляции предсердий в зависимости от наличия СД. *ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса*

Также не установлено значимой связи между СД и тяжестью приступов фибрилляции предсердий, частотой их возникновения и длительностью пароксизма, однако в группе СД встречалось больше приступов средней частоты (30% против 4%), частых (7% против 0%), сверхчастых (4% против 0%) и непрерывно-рецидивирующих (7% против 4%), а в контрольной группе – редких приступов (92% против 52%), (p>0,05) (рис. 2).

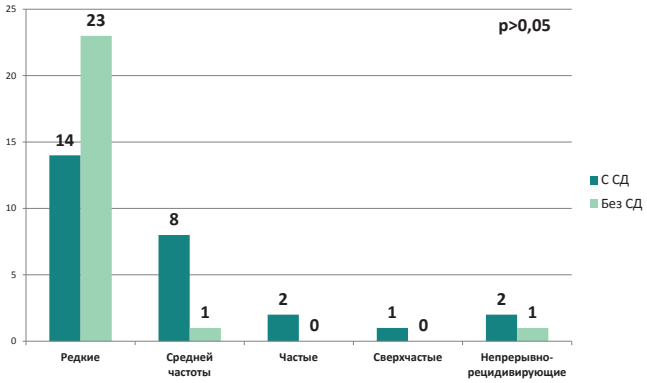


Рисунок 2. Сравнительный анализ частоты приступов фибрилляции предсердий в группах с и без СД

При оценке степени тяжести легкие приступы преобладали в группе СД (78% против 44%), а средние и тяжелые в группе без СД (22% против 40% и 0% против 16%, соответственно), (p>0,05). Не было выявлено связи СД с такими сопутствующими заболеваниями, как инфаркт миокарда, ОНМК, ХСН (p>0,05), однако установлена статистически значимая связь между СД и гипертонической болезнью (p<0,001) (рис. 3).

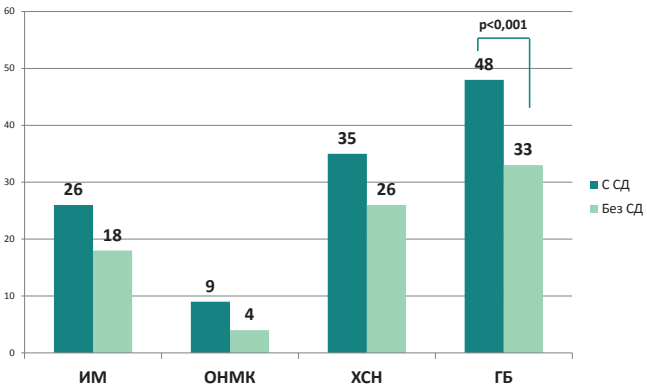


Рисунок 3. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний в группах с и без СД. *ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГБ – гипертоническая болезнь*

Средний ИМТ оказался больше в группе с СД, чем без СД: 29,4[21,3;46,9] кг/м^2 против 25,7[17,2;40,0] кг/м^2, соответственно (p>0,05). Частота ожирения среди пациентов с СД имели 45%, а в группе без СД – 21% (p=0,011). У 50% пациентов в общей группе была выявлена ХБП: в группе СД ХБП имели 61%, а в группе без СД 40%. При этом средняя СКФ в группе с СД была ниже, чем в группе 2: 54[21;139] против 70[11;135] мл/

мин/1,73м^2, однако разница была статистически не значимой (p>0,05).

При оценке функциональных показателей миокарда по данным Эхо-КГ средняя фракция выброса в группах с СД и без СД оказалась сопоставимой: 52[32;51]% и 50[32;55]%, соответственно. При подробной оценке сердечного выброса не выявлено значимой связи между СД и низкой фракцией выброса (p>0,05). Медиана значений систолического давления в легочной артерии по данным Эхо-КГ оказалось сопоставимым в 1 и 2 группах: 34[20;61] мм рт. ст. и 32[22;62] мм рт. ст., соответственно. Тем не менее, в основной группе, по сравнению с контрольной, чаще встречалась значительная и выраженная легочная гипертензия, но разница была статистически не значимой (p>0,05). (табл. 2)

Таблица 2.
Оценка легочной гипертензии в группах с и без СД

Параметр	С СД	Без СД	Значение p
СДЛА, мм рт. ст.	34[20;61]	32[22;62]	
Легочная гипертензия (СДЛА >25 мм рт. ст.)	n=29	n=33	0,081
Умеренная (25–39 мм рт. ст.)	n=14 (48%)	n=22 (67%)	0,207
Значительная (40–59 мм рт. ст.)	n=10 (34%)	n=9 (27%)	0,277
Выраженная (более 60 мм рт. ст.)	n=5 (18%)	n=2 (6%)	0,42

Основные структурно-геометрические показатели миокарда по данным ЭхоКГ представлены в таблице 3.

Таблица 3.
Структурно-геометрические показатели миокарда по данным ЭхоК Г

Параметр	С СД	Без СД
КДО ЛЖ, мл	90[51;275]	90[52;262]
КСО ЛЖ, мл	67[19;200]	45,5[22;229]
ММЛЖ, гр	198[105;423]	188[120;544]
ИММЛЖ, гр/м^2	104[47,5;208]	104[60,8;268]
Отклонение ИММЛЖ (муж>115 гр/м^2, жен>95 гр/м^2)	n=29 (57%)	n=25 (48%)
ОТС ЛЖ, мм	0,411[0,25;0,688]	0,428[0,24;0,87]

На основании полученных данных установлено, что в обеих группах преобладала нормальная геометрическая модель (46% и 42%, p>0,05). При сравнении двух групп между собой было показано, что в основной группе чаще встречалась концентрическая гипертрофия миокарда (КГМ ЛЖ) (22% против 15%), а в контрольной группе – концентрическое ремоделирование миокарда (КРМ ЛЖ) (14% против 25%), (p>0,05) (рис. 4).

КГМ ЛЖ – это утолщение стенки ЛЖ вследствие возросшей функциональной нагрузки, происходит в основном за счет разрастания миофибрилярных пучков, без изменения длины кардиомиоцитов. В результате нарушается геометрия миокарда, что приводит к снижению КДО ЛЖ и ударного объема.

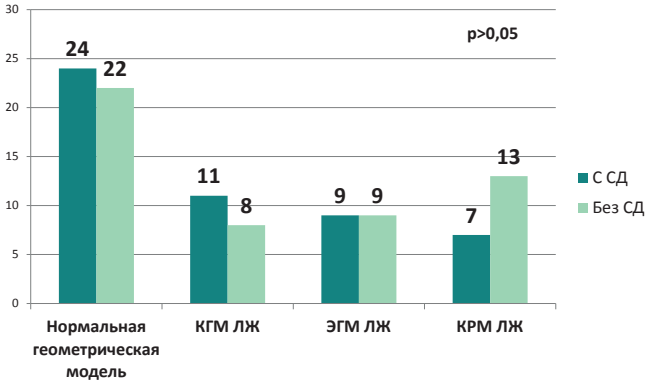


Рисунок 4. Геометрическая модель левого желудочка в группах с и без СД. *КГМ ЛЖ – концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, ЭГМ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, КРМ ЛЖ – концентрическое ремоделирование миокарда*

Средний ИММЛЖ в общей группе составил 104 [47,5;268] гр/м^2, при этом в группе СД у 57% пациентов данный показатель был выше нормы, против 48% в группе контроля (p>0,05). В группе пациентов с СД отмечен более короткий интервал QT 0,36 [0,3;0,48] мсек. против 0,38 [0,3;0,53] мсек. в группе контроля (p=0,021) (рис. 5). В процентном соотношении внутри группы СД укороченный интервал QT встречался чаще, чем удлиненный (10% против 2%, соответственно), аналогично в группе без СД (27% против 6%) (p>0,05).

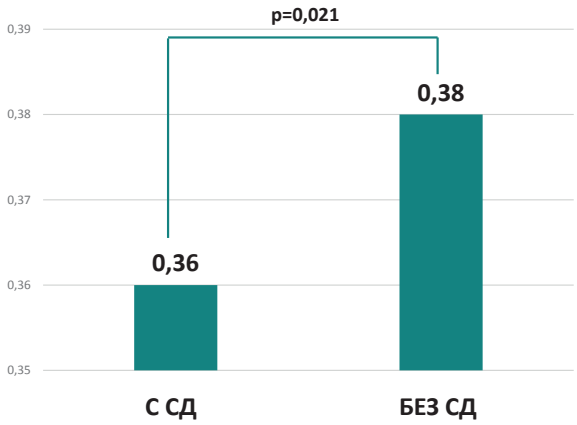


Рисунок 5. Сравнительная оценка интервала QT (мсек) в группах с и без СД

Обсуждение

Известно, что СД и ФП тесно связаны между собой и обуславливают высокие риски сердечно-сосудистой и цереброваскулярной смертности. В основе лежат изменения структуры и проводимости миокарда (электромеханическое ремоделирование), кардиоваскулярная автономная нейропатия, колебания гликемии и оксидативный стресс [15]. Современные научные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СД чаще выявляются такие пароксизмальные состояния, как НЖТ, ФП и желудочковые тахиаритмии, особенно при сопутствующей метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) [16, 17]. В нашей работе были получены схожие результаты: выявлена

достоверная связь СД с НЖЭС и ФП, однако не было установлено связи СД с НЖТ, что может быть обусловлено, в том числе, малой выборкой пациентов.

Общеизвестно, что ожирение усугубляет течение СД. Новые научные данные свидетельствуют еще и о том, что для пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом характерен наиболее неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз, проявляющийся в виде ИБС (стенокардия и инфаркт миокарда), кардиомиопатии, клапанных пороков, гипертрофии левого желудочка и аритмий [18]. Избыток циркулирующих свободных жирных кислот, уровень которых повышается из-за диабета и ожирения, накапливается главным образом в жировой ткани в виде триглицеридов. Однако возрастает также доля эктопического жира во внутренних органах, таких как печень, β-клетки поджелудочной железы, скелетные мышцы и миокард. В частности, кардиолипотоксичность проявляется в отложении липидных капель на кардиомиоцитах с последующим снижением их функции [19]. В литературе подробно описаны особенности электрической активности сердца при СД и доказано, в частности, что пролонгированный интервал QT при СД несет в себе высокий потенциал к развитию аритмий и внезапной сердечной смерти [20]. В нашей работе мы также показали связь патологической ЭКГ с СД на примере укороченного интервала QT.

Структурное ремоделирование миокарда при СД происходит под действием ряда факторов: клеточное воспаление, окислительный стресс, экспрессия профибротических факторов роста, усиленный синтез коллагена и высокая активность фибробластов, активация РААС, а также отложение перикардиального жира [21]. В нашей работе было показано, что для пациентов с СД характерен концентрический вариант гипертрофии миокарда, что может быть объяснено повышенной нагрузкой на кардиомиоциты в условиях гипергликемии и липотоксичности. Повышенный уровень глюкозы крови, а также избыток циркулирующих свободных жирных кислот приводят к повреждению капилляров, фиброзу миокарда и его гипертрофии с митохондриальной дисфункцией [19].

Значительные структурные изменения миокарда, а также микро- и макрососудистые повреждения легочной сосудистой сети при СД приводят к возникновению сопутствующих патологических состояний, одним из которых является идиопатическая легочная гипертензия (ЛГ) [22]. Было показано, что частота встречаемости ЛГ у пациентов с СД выше, чем в общей популяции, что позволяет предположить связь между этими двумя заболеваниями [23]. В нашей работе была продемонстрирована связь СД со значительной и выраженной легочной гипертензией, которые несут гораздо большие риски, чем умеренная ЛГ.

СД является независимым фактором риска тяжелых аритмий, усугубляет их течение, ухудшает прогноз и качество жизни и приводит к увеличению числа госпитализаций [24]. Именно поэтому пациенты должны получать качественное полноценное лечение, позволяющее не только снизить уровень глюкозы в крови, но и достигнуть кардиопротективного эффекта. Современные работы доказывают преимущество использования некоторых препаратов у пациентов с СД и НРС. Например, метформин является наиболее часто назначаемым пероральным сахароснижающим препаратом и его применение связано с более низким риском развития впервые возникшей ФП [25]. Предполагается, что метформин предотвращает электрическое и структурное ремоделирование миокарда, снижает воспаление в сердечной мышце, улучшает проводимость кальциевых каналов [26]. Тиазолидиндионы также ассоциированы с более низким риском развития впервые возникшей ФП, вероятно, благодаря их антифибротическому эффекту [27]. Лечение ингибитором натриево-глюкозного котранспортера 2 в настоящее время является одним из наиболее эффективных методов лечения сердечной недостаточности, связанной с сахарным диабетом. В нашей работе не проводилась оценка терапии у пациентов основной группы, однако данный аспект представляет интерес для дальнейших исследований

Выводы

Из вышеперечисленного можно сделать вывод, что СД является значимым фактором риска более тяжелого течения НРС, в частности фибрилляции предсердий и наджелудочковых эктопий. Пациенты с СД более склонны к частым срывам сердечного ритма при пароксизмальной форме ФП, а также к ее переходу в постоянную форму. Кроме того, сочетание НРС и СД увеличивает риски кардиомиопатии, а именно концентрической гипертрофии миокарда и связанной с этим легочной гипертензии. Помимо этого, НРС при СД могут сопровождаться изменениями интервала QT на ЭКГ, что несет в себе высокий аритмогенный потенциал. В связи с этим, принципиально важное значение имеет удовлетворительный контроль углеводного обмена и профилактика традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний для сохранения основных функций миокарда и улучшения качества жизни пациентов с сахарным диабетом.

Литература/References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium; 2021. Available from: https://www.diabetesatlas.org
2. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, Cosio FG, Valverde I, Halperin JL, Conroy JM, Al-Khatib SM, Hess PL, Kirchhof P, De Bono J, Lip GY, Banerjee A, Ruskin J, Blendea D, Camm AJ. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. Eur Heart J. 2014 Jun 7;35(22):1448-56. doi: 10.1093/eurheartj/ehu028. Epub 2014 Feb 16. PMID: 24536084.
3. Remme CA. Sudden Cardiac Death in Diabetes and Obesity: Mechanisms and Therapeutic Strategies. Can J Cardiol. 2022 Apr;38(4):418-426. doi: 10.1016/j.cjca.2022.01.001. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35017043.

4. Tse, G.; Lai, E.T.H.; Tse, V.; Yeo, J.M. Molecular and electrophysiological mechanisms underlying cardiac arrhythmogenesis in diabetes mellitus. J. Diabetes Res. 2016, 2016, 2848759.
5. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2011 Jul 1;108(1):56-62. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004. Epub 2011 Apr 27. PMID: 21529739; PMCID: PMC3181495.
6. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. J Diabetes Complications. 2018 May;32(5):501-511. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004. Epub 2018 Feb 17. PMID: 29653902.
7. Bissinger A, Grycewicz T, Grabowicz W, Lubinski A. The effect of diabetic autonomic neuropathy on P-wave duration, dispersion and atrial fibrillation. Arch Med Sci. 2011 Oct;7(5):806-12. doi: 10.5114/aoms.2011.25555. Epub 2011 Nov 8. PMID: 22291825; PMCID: PMC3258812.
8. Grisanti LA. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. Front Physiol. 2018 Nov 26;9:1669. doi: 10.3389/fphys.2018.01669. PMID: 30534081; PMCID: PMC6275303.
9. Al Chekakie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, Santucci P, Wilber DJ, Akar JG. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2010 Aug 31;56(10):784-8. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.071. PMID: 20797492.
10. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. J Diabetes Complications. 2018 May;32(5):501-511. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004. Epub 2018 Feb 17. PMID: 29653902
11. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). Am J Cardiol. 2014 Oct 15;114(8):1217-22. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.045. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25159234; PMCID: PMC4291278.
12. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009 Jan 8;360(2):129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431. Epub 2008 Dec 17. Erratum in: N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):1028. Erratum in: N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):1024-5. PMID: 19092145.
14. Li G, Zhong S, Wang X, Zhuge F. Association of hypoglycaemia with the risks of arrhythmia and mortality in individuals with diabetes - a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Aug 14; 14:1222409. doi: 10.3389/fendo.2023.1222409. PMID: 37645418; PMCID: PMC10461564
15. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP Sr. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019 Aug 27;74(8):1107-1115. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.020. PMID: 31439220.
16. Go AS, Hlatky MA, Liu TI, Fan D, Garcia EA, Sung SH, Solomon MD. Contemporary Burden and Correlates of Symptomatic Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. J Am Heart Assoc. 2018 Jul 7;7(14):e008759. doi: 10.1161/JAHA.118.008759. PMID: 29982228; PMCID: PMC6064827.
17. Mantovani A, Csermely A, Taverna A, Cappelli D, Benfari G, Bonapace S, Byrne CD, Targher G. Association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and supraventricular and ventricular tachyarrhythmias in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2023 Mar;49(2):101416. doi: 10.1016/j.diabet.2022.101416. Epub 2022 Dec 28. PMID: 36586476.
18. Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. J Physiol. 2020 Jul;598(14):2977-2993. doi: 10.1113/JP276747. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30869158.
19. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Akagi S, Saito Y, Ejiri K, Matsuo N, Ichikawa K, Iwasaki K, Naito T, Namba Y, Yoshida M, Sugiyama H, Ito H. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2022 Mar 25;23(7):3587. doi: 10.3390/ijms23073587. PMID: 35408946; PMCID: PMC8999085.
20. Zayas-Arrabal J, Alquiza A, Tuncay E, Turan B, Gallego M, Casis O. Molecular and Electrophysiological Role of Diabetes-Associated Circulating Inflammatory Factors in Cardiac Arrhythmia Remodeling in a Metabolic-Induced Model of Type 2 Diabetic Rat. Int J Mol Sci. 2021 Jun 25;22(13):6827. doi: 10.3390/ijms22136827. PMID: 34202017; PMCID: PMC8268936.
21. Leopoulou M, Theofilis P, Kordalis A, Papageorgiou N, Sagris M, Oikonomou E, Tousoulis D. Diabetes mellitus and atrial fibrillation-from pathophysiology to treatment. World J Diabetes. 2023 May 15;14(5):512-527. doi: 10.4239/wjd.v14.i5.512. PMID: 37273256; PMCID: PMC10236990.
22. Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and Lung Disease: A Neglected Relationship. Rev Diabet Stud. 2019 Feb 25;15:1-15. doi: 10.1900/RDS.2019.15.1. PMID: 30489598; PMCID: PMC6760893.
23. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. U.S. Department of Health and Human Services; Atlanta, GA, USA: 2014.
24. Echouffo-Tcheugui JB, Shrader P, Thomas L, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Singer DE, Hylek EM, Go AS, Peterson ED, Piccini JP, Fonarow GC. Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes: ORBIT-AF Registry. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1325–1335.
25. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, Wen MS, Chen WJ, Yeh YH, See LC. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. Cardiovasc Diabetol. 2014;13:123.
26. Nantsupawat T, Wongcharoen W, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of metformin on atrial and ventricular arrhythmias: evidence from cell to patient. Cardiovasc Diabetol. 2020;19:198.
27. Kume O, Takahashi N, Wakisaka O, Nagano-Torigoe Y, Teshima Y, Nakagawa M, Yufu K, Hara M, Saikawa T, Yoshimatsu H. Pioglitazone attenuates inflammatory atrial fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation induced by pressure overload in rats. Heart Rhythm. 2011;8:278-285.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ушанова Фатима Омариевна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, ORCID:0000-0001-5512-6899. e-mail: fati_2526@mail.ru

Марьям Ярагиевна Измайлова – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-1385-0245

***Надыбина Маргарита Николаевна** – клинический ординатор кафедры эндокринологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Россия, г. Москва, ул. Островитянова д. 1. ORCID: 0000-0002-6891-1711. Тел.: +7 (999) 989–93–16. E-mail: mita0098@gmail.com

***Автор, ответственный за контакт с редакцией:** E-mail: mita0098@gmail.com

Рукопись получена 07.03.2024. **Рецензия получена** 29.03.2024. Принята к публикации 4.04.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests

Fatima O. Ushanova – Can. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia, ORCID together:0000–0001–5512–6899. e-mail: fati_2526@mail.ru

Maryam Y. Izmailova – assistant at the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia,. ORCHID: 0000–0002–1385–0245

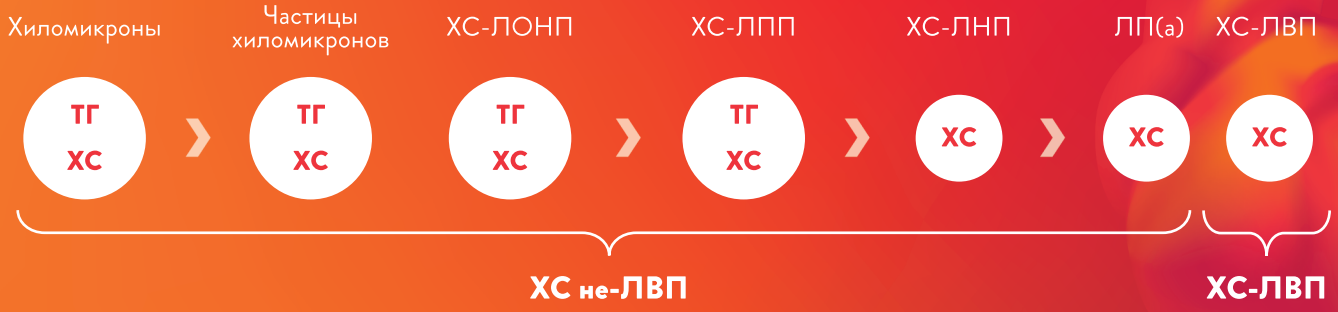
*Margarita N. Nadybina – Clinical resident of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia, ORCID: no. Tel.: +7 (999) 989–93–16. Email address: mita0098@gmail.com

***Corresponding author** Email address: mita0098@gmail.com

Received: 07.03.2024. **Revision Received:** 29.03.2024. **Accepted:** 4.04.2024.

ХОЛЕСТЕРИН НЕ-ЛВП — МИШЕНЬ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА[1]

ХС не-ЛВП включает в себя все атерогенные классы липопротеинов[1]



ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ХС НЕ-ЛВП ТРЕБУЕТСЯ КОНТРОЛЬ ВСЕХ АТЕРОГЕННЫХ ЧАСТИЦ

Целевые значения ХС не-ЛВП для пациентов с различным уровнем сердечно-сосудистого риска[2]

Основа SCORE-2

ХС не-ЛВП	
< 2,6 ммоль/л	желателен для лиц с высоким риском
< 2,2 ммоль/л	у лиц с очень высоким риском
< 1,8 ммоль/л	для лиц с экстремально высоким риском

Оценка ХС не-ЛВП не требует дополнительных затрат

Формула определения ХС не-ЛВП

Холестерин Не-ЛВП = ОХС - ХС-ЛВП

ХС не-ЛВП — достоверный индикатор сердечно-сосудистой смертности у пациентов:

- с ожирением и метаболическим синдромом
- с ССЗ (ИБС, перенесенный инфаркт миокарда)
- с СД 2-го типа
- с гипертриглицеридемией
- с низким уровнем ХС-ЛНП

ХС — холестерин, ТГ — триглицериды; ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ХС-ЛПП холестерин липопротеинов промежуточной плотности; ЛП (а) — липопротеин (а); ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ОХС — общий холестерин.

1. Langlois, Michel R., et al. «Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM.» Clinical chemistry 64.7 (2018): 1006-1033.

2. Клинические рекомендации МЗ РФ Нарушения липидного обмена 2023 г. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) Дата доступа: 31.05.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

RUS2280609 (v1.3)

Подготовлено при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз».

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-13
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Оригинальное исследование / Original research

Диабет-ассоциированные факторы у госпитализированных больных COVID-19 с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа: фокус на усредненные показатели гликемии в стационаре

Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Дурыгина Е.М., Родина М.Ю.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

Введение. Вклад сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в увеличение показателей инвалидизации и смертности во всем мире продолжает неуклонно расти. В настоящее время основной фокус внимания направлен на проблему атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) при СД, в то время как проявления нарушений ритма сердца (НРС) в условиях нарушений углеводного обмена недостаточно изучены.
Цель исследования: оценить значимость усредненных показателей гликемии за время госпитализации как потенциально важного диабет-ассоциированного фактора, влияющего на риск неблагоприятных исходов у стационарных больных с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа (СД 2).
Материалы и методы. В стационаре наблюдались 139 больных COVID-19, из них 42 – с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД 2). У больных COVID-19 и СД 2 оценили взаимосвязь между средними показателями гликемии за время госпитализации и неблагоприятными исходами (смерть и/или перевод больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)). Среднее количество тестов для оценки гликемии в стационаре было 38,4±15,68 на больного.
Результаты и обсуждение. По данным корреляционного анализа, при увеличении средней гликемии росли степень поражения легких по компьютерной томографии (R=0,54, p=0,002), потребность в респираторной поддержке по SMRT-CO (R=0,29, p=0,070), тромбогенные свойства крови по международному нормализованному отношению (R= –0,42, p=0,008). По данным регрессионного анализа, в число предикторов неблагоприятных исходов вошли средняя гликемия (ОШ 1,4 [0,93; 2,12], p=0,073) и процент тестов с гипогликемией в стационаре (ОШ 2,09 [0,89; 5,40], p=0,016), а также СД в анамнезе (ОШ 5,5 [0,95; 31,60], p=0,029).
Заключение. Нарушения гликемического контроля на всем протяжении госпитализации негативно влияют на тяжесть заболевания и риск неблагоприятных исходов при COVID-19 и СД 2.
Ключевые слова: сахарный диабет, COVID-19, средняя госпитальная гликемия.

Для цитирования: Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Дурыгина Е.М., Родина М.Ю. Диабет-ассоциированные факторы у госпитализированных больных COVID-19 с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа: фокус на усредненные показатели гликемии в стационаре. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 2(5): 20–24. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-13

Diabetes-associated factors in hospitalized COVID-19 patients with concomitant type 2 diabetes mellitus: focus on mean in-hospital glycemic values

Belikina D.V., Nekrasova T.A., Strongin L.G., Durygina E.M., Rodina M. Yu.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Aim of the study: to evaluate the significance of mean glycemic values during hospitalization as a potentially important diabetes-associated risk factor of unfavorable outcomes in inpatients with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus (T2DM).
Materials and methods. 139 patients with COVID-19 were observed in the hospital, 42 of them had concomitant type 2 diabetes mellitus (DM2). In patients with COVID-19 and type 2 diabetes, the relationship between mean glycemic values during hospitalization and adverse outcomes (death and/or transfer of the patient to the intensive care unit (ICU)) was assessed. The average number of tests to assess glycemia in the hospital was 38.4 ± 15.68 per patient.
Results and discussion. According to correlation analysis data, an increase in mean in-hospital glycemia correlated with the severity of lung damage by computed tomography (R = 0.54, p = 0.002), the need for respiratory support by SMRT-CO score (R = 0.29, p = 0.070) and hypercoagulation by the international normalized ratio (R= –0.42, p=0.008). According to regression analysis, predictors of unfavorable outcomes included mean in-hospital glycemia (OR 1.4 [0.93; 2.12], p=0.073) and the percentage of tests with hypoglycemia in the hospital (OR 2.09 [0.89; 5 .40], p=0.016) as well as a history of diabetes (OR 5.5 [0.95, 31.60], p=0.029).

Conclusion. Impaired glycemic control during the whole hospitalization period negatively affects disease severity and the risk of adverse outcomes in patients with COVID-19 and type 2 diabetes.
Key words: diabetes mellitus, COVID-19, mean in-hospital glycemia

For citation: Belikina D.V., Nekrasova T.A., Strongin L.G., Durygina E.M., Rodina M. Yu. Diabetes-associated factors in hospitalized COVID-19 patients with concomitant type 2 diabetes mellitus: focus on mean in-hospital glycemic values. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 2(5): 20–24. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-13

В настоящее время проведены многочисленные исследования, которые подтверждают неблагоприятное влияние различных компонентов дисгликемии, в первую очередь, гипергликемии, на течение и исходы COVID-19 [1–7]. При этом частое развитие гипергликемии при COVID-19 объясняют стрессовыми эффектами, острым инфекционным процессом, специфическим влиянием вируса SARS-Cov-2 на β-клетки и их рецепторный аппарат, глюкокортикоидной терапией и другими факторами [3, 8, 9].

Наиболее глубоко изучено прогностическое значение гипергликемии острого периода COVID-19, включая уровень глюкозы натощак при поступлении в стационар у госпитализированных больных.

Так, уже в 2020 году было показано, что более высокая гликемия на момент госпитализации пациента с COVID-19 ассоциируется с худшей респираторной функцией, большей тяжестью заболевания и неблагоприятным прогнозом у пациентов как с предшествующим анамнезом сахарного диабета (СД), так и без него [1]. По данным Liu Q et al., уровень глюкозы натощак при поступлении в стационар был независимым фактором риска критически тяжелого течения COVID-19 (OR=1.25; 95% CI, 1.03–1.51) [5]. По данным других авторов, среди больных с большим уровнем глюкозы при поступлении (⩾6.1 vs. <6.1 mmol/L) внутригоспитальная летальность существенно увеличивалась (HR 1.84; 95% CI, 1.14–2.98; p = 0.013) [6]. В исследовании CORONADO (Coronavirus disease and diabetes outcome), которое включило 1317 больных COVID-19 с предшествующим СД, уровень глюкозы плазмы на момент госпитализации был статистически значимо взаимосвязан с большим риском смерти пациента в течение 7-дневного периода наблюдения (p = 0.006) [7].

Однако очевидно, что первое измерение гликемии у госпитализированного больного COVID-19 с сопутствующим СД может включать в себя стрессовый компонент и, отчасти, определяться выраженностью воспалительных и метаболических нарушений, становясь, в некотором смысле, непрямым маркером тяжести вирусной инфекции SARS-Cov-2.

Поэтому для оценки влияния собственно гликемического контроля на тяжесть сочетанной патологии было бы целесообразно изучить клинико-патогенетические взаимосвязи усредненных показателей гликемии за весь период стационарного лечения. В том числе это позволило бы уточнить клиническую значимость контроля гликемии на протяжении всей госпитализации.

Вместе с тем, число исследований, где оценивалось бы клинико-прогностическое значение устойчивого поддержания гликемии на протяжении стационарного этапа ведения больных с COVID-19 и СД 2 типа, остается ограниченным [10,11]. Кроме того, в таких научных работах акцент нередко делается либо на особый контингент пациентов, либо на одну из важных, но отдельных составляющих госпитального этапа (например, изучается гликемия в период пребывания пациента в ОРИТ) [10]. В других исследованиях в центре внимания находятся возможности применения различных методов непрерывного мониторирования глюкозы у больных с сочетанием COVID-19 и СД 2 типа. Однако их использование требует технического оснащения, подготовки медицинского персонала и часто ограничено по времени [12, 13].

С учетом перечисленных выше предпосылок, изучение клинической и прогностической значимости усредненных показателей госпитальной гликемии представляется полезным с точки зрения оценки роли и места управления гликемией в ряду других подходов к лечению сочетанной патологии.

Цель исследования

Оценить значимость усредненных показателей гликемии за время госпитализации как потенциально важного диабет-ассоциированного фактора, влияющего на риск неблагоприятных исходов у госпитализированных больных с COVID-19 и СД 2 типа.

Материалы и методы

Проведено открытое наблюдательное исследование, кандидатами на включение в которое первоначально были 139 больных с COVID-19, последовательно госпитализированных в инфекционный стационар на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ. 57 из них характеризовались гипергликемией при поступлении. При их дальнейшем обследовании у 42 больных был диагностирован сопутствующий СД 2 типа, у 2 – СД 1 типа и у 13 человек – транзиторная гипергликемия. При постановке диагноза СД учитывались данные анамнеза о наличии нарушений углеводного обмена до госпитализации, результаты исследования гликемии в динамике, показатели гликированного гемоглобина при поступлении.

Критериями включения в исследование стали 1) положительный анализ на COVID-19 по мазку из носоглотки; 2) вирусная пневмония по компьютерной томографии (КТ); 3) наличие сахарного диабета 2 типа.

В итоге в исследование было включено 42 пациента с COVID-19 и сопутствующим СД 2 типа. Среди них было больше женщин (31 пациентка, или 73,8%

случаев), а также лиц с предшествующим анамнезом сахарного диабета (25 человек, или 59,5%). Из коморбидных заболеваний чаще всего выявлялись ожирение (26 человек, или 61,9%), артериальная гипертензия (35 больных, или 83,3%) и ишемическая болезнь сердца (17 человек, или 40,5% случаев). Средний возраст всех включенных в исследование составил 63,1 ± 11,33 лет. Для контроля гликемии использовались два основных вида сахароснижающего лечения: 20 человек применяли препараты сульфонилмочевины (в стационаре использовался гликлазид МВ ввиду низкого риска гипогликемии), и 20 человек лечились с применением только инсулинотерапии. Лечение COVID-19 назначалось согласно общепринятым на момент набора клинического материала рекомендациям. В качестве неблагоприятного события (исхода) рассматривали комбинированную точку «смерть и/или перевод в ОРИТ».

Тяжесть вирусной пневмонии и потребность в респираторной поддержке определяли по алгоритму SMRT-CO: Systolic blood pressure, Multilobar infiltration, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation (систолическое артериальное давление, мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки, частота дыхания, частота сердечных сокращений, нарушение сознания, оксигенация). Шкала SMRT-CO предусматривает балльную оценку клинических, лабораторных, физических и рентгенологических признаков и интерпретируется по следующему алгоритму: 0–1 балл – низкий риск потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах (1 из 20); 2 балла – средний риск (1 из 10); 3 балла – высокий риск (1 из 6) – лечение в условиях ОРИТ; 4 балла и более – очень высокий риск (1 из 3).

Объем повреждения легочной ткани оценивали с помощью компьютерной томографии (КТ), сатурацию кислорода (SpO2) – методом пульсоксиметрии. Стандартными методами определяли маркеры воспаления и коагуляционных нарушений (включая международное нормализованное отношение МНО), общепринятые биохимические показатели.

При оценке профиля гликемии учитывали измерения глюкозы плазмы, выполненные в ходе госпитализации на стационарном лабораторном анализаторе. Среднее количество проведенных больному тестов для оценки гликемии составило 38,4±15,68 за время нахождения в стационаре. Анализ усредненных показателей гликемического контроля проводился по параметрам средней гликемии, среднему стандартному отклонению (Standard Deviation, SD), средним минимальным и максимальным уровням глюкозы крови, доле измерений гликемии с выявлением гипогликемии (уровень глюкозы < 3,9 ммоль/л) за время госпитализации.

Проведение исследования было одобрено Комитетом по Этике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 1 от 17.01.2020).

При статистической обработке данных применяли пакеты программ Statistica 8.0 и MedCalc. Для проведения корреляционного анализа использовали метод Спирмена. Для выявления факторов риска неблагоприятных событий был использован однофакторный регрессионный анализ в модели логистической регрессии. При описании выборки использовали среднее ± квадратическое отклонение (M±SD). Различия при $p \leqslant 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

На начальном этапе работы были определены усредненные показатели гликемического контроля за время госпитализации в группе больных с сочетанием COVID-19 и СД 2 (см. таблицу 1).

Как видно из таблицы 1, показатель средней гликемии за время госпитализации закономерно превышал верхнюю границу нормы, но оставался в диапазоне целевых значений (6–10 ммоль/л); при этом % тестов с гипогликемией был относительно небольшим. Как уже было отмечено ранее, в группе наблюдения имелось равное количество пациентов, получавших инсулинотерапию или гликлазид МВ (по 20 человек). В целом представленные в таблице 1 усредненные показатели гликемии говорят об удовлетворительном гликемическом контроле, достигнутом на фоне проводимой в стационаре сахароснижающей терапии. Это косвенно подтверждает возможность применения в том числе препаратов сульфонилмочевины у больных со средней тяжестью COVID-19 и без абсолютных показаний к инсулинотерапии, что соответствует современным рекомендациям отечественных экспертов [14].

Таблица 1.
Средние показатели гликемического контроля в госпитальном периоде у больных с COVID-19 и СД 2

Показатель	Все больные с СД 2 (n=42)
Средняя гликемия (ммоль/л)	8,2±1,86
Стандартное отклонение (ммоль/л)	2,6±1,07
Min показатель гликемии (ммоль/л)	4,6±0,95
Max показатель гликемии (ммоль/л)	14,7±3,78
% тестов с гипогликемией (%)	0,6±1,98

Для оценки возможного влияния гликемического контроля на тяжесть течения сочетанной патологии был применен корреляционный анализ (см. таблица 2). В таблице 2 представлены все статистически значимые и некоторые недостоверные, но близкие к порогу статистической значимости корреляционные взаимосвязи.

Как видно из таблицы 2, по мере увеличения средней гликемии росли связанные с пневмонией респираторные риски по шкале SMRT-CO, степень поражения легких по классификации КТ0-КТ4, потребность пациентов в биологической терапии. Кроме того, имелась прямая корреляционная взаимосвязь между средней гликемией за время госпитализации и риском

Таблица 2.
Корреляционные взаимосвязи между характеристиками гликемии за время госпитализации и клиническими показателями у больных COVID-19 и СД2

Клинический показатель	R	p
Средняя гликемия за время госпитализации		
Степень поражения легких по шкале КТ0-КТ4	0,54	0,002
HbA1c исходно	0,56	0,001
Нуждаемость в биологической терапии	0,33	0,040
SMRT-CO	0,29	0,070
МНО при поступлении	-0,36	0,023
МНО на 3-5 день госпитализации	-0,42	0,008
Смерть и/или перевод в ОРИТ	0,31	0,052
Показатель среднего стандартного отклонения гликемии за время госпитализации		
HbA1c исходно	0,47	0,006
Нуждаемость в биологической терапии	0,46	0,007
SMRT-CO	0,30	0,062
% КТ при поступлении	0,42	0,007
% КТ в конце госпитализации	0,40	0,010
Процент тестов, выявивших гипогликемию, за время госпитализации		
SpO_2 при поступлении	-0,37	0,020
Смерть и/или перевод в ОРИТ	0,32	0,049

неблагоприятных исходов в виде смерти и/или перевода в ОРИТ. Из числа лабораторных параметров достоверными были лишь обратные корреляции между средней гликемией в стационаре, с одной стороны, и МНО в начале и в ходе госпитализации, с другой. Характер взаимосвязи данных параметров не исключает негативного вклада длительно сохраняющихся гликемических нарушений в увеличение тромбогенных рисков (несмотря на назначенную всем больным терапию антикоагулянтами). Также показатель средней гликемии в стационаре прямо коррелировал с исходным уровнем HbA1c, что указывает на негативное влияние предшествующей декомпенсации углеводного обмена на достижение гликемического контроля в ходе госпитализации.

Характеризующий вариабельность гликемии показатель среднего стандартного отклонения за время госпитализации был взаимосвязан с маркерами тяжести COVID-19 по алгоритму SMRT-CO и с предшествующей компенсацией СД по показателю HbA1c. Повышение вариабельности ассоциировалось также со значительным объемом поражения легких и их замедленным восстановлением по КТ.

Процент тестов, выявивших гипогликемию за время госпитализации, рассматривался как еще один характеризующий вариабельность гликемии показатель; при этом обращала внимание его достоверная взаимосвязь с неблагоприятными событиями (смерть и/или перевод в ОРИТ).

На следующем этапе работы с помощью однофакторного регрессионного анализа были определены близкие к уровню статистической значимости предикторы неблагоприятного прогноза (смерть и/или перевод в ОРИТ) среди госпитализированных больных COVID-19 с сопутствующим СД 2. В их число вошли показатель средней гликемии в стационаре (p=0,073), процент тестов с гипогликемией в госпитале (p=0,016), а также наличие СД в анамнезе (p=0,029).

Таблица 3.
Диабет-ассоциированные факторы как предикторы риска неблагоприятных исходов в группе госпитализированных больных COVID-19 и СД2

Показатель	ОШ [95% ДИ]	p
Средний уровень гликемии в госпитале	1,4 [0,93; 2,12]	0,073
Процент тестов с гипогликемией в госпитале	2,1 [0,89; 5,40]	0,016
Сахарный диабет в анамнезе	5,5 [0,95; 31,60]	0,029

Судя по данным регрессионного анализа, изменения усредненных показателей гликемии в сторону продолжительного повышения и высокой вариабельности уровней глюкозы крови на протяжении госпитализации ассоциируются с увеличением риска неблагоприятных событий в виде смерти и/или перевода больного в ОРИТ.

Полученные результаты подтверждают необходимость стабильного поддержания целевых уровней гликемии у пациентов с COVID-19 и сопутствующим СД 2 типа во время их пребывания в стационаре, что определяет клиническую и прогностическую важность проведения эффективной сахароснижающей терапии.

Заключение

Состояние гликемического контроля на всем протяжении стационарного лечения влияет на тяжесть течения заболевания и риск неблагоприятных исходов у больных с COVID-19 и сопутствующим СД 2 типа. Негативное воздействие гликемических нарушений на тяжесть и исходы сочетанной патологии требует дальнейшей оптимизации управления гликемией на стационарном этапе.

Литература/References

1. Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, Bonora BM, Selmin E, Arcidiacono G, Pinelli S, Farnia F, Falaguasta D, Russo L, Voltan G, Mazzocut S, Costantini G, Ghirardini F, Tresso S, Cattelan AM, Vianello A, Avogaro A, Vettor R. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Oct;168:108374. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108374.
2. Geetha HS, Singh G, Sekar A, Gogtay M, Singh Y, Abraham GM, Trivedi N. Hyperglycemia in COVID-19 infection without diabetes mellitus: Association with inflammatory markers. World J Clin Cases. 2023 Feb 26;11(6):1287–1298. doi: 10.12998/wjcc.v11.i6.1287.
3. Landstra CP, de Koning EJP. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jun 17; 12:649525. doi: 10.3389/fendo.2021.649525.
4. Singh AK, Singh R. At-admission hyperglycemia is consistently associated with poor prognosis and early intervention can improve outcomes in patients with COVID-19. Diabetes Metab Syndr. 2020 Nov-Dec;14(6):1641–1644. doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.034.
5. Liu Q, Chen H, Li J, Huang X, Lai L, Li S, Zeng Q. Fasting blood glucose predicts the occurrence of critical illness in COVID-19 patients: A multicenter retrospective cohort study. J Infect. 2020 Sep;81(3): e20-e23. doi: 10.1016/j.jinf.2020.07.006.
6. Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, Yu Y, Si X, Yi H, Wang C, Liu Y, Xiao H, Zhou Q, Liu X, Yang D, Guan X, Li Y, Peng S, Sung J, Xiao H. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Jun;8(1): e001476. doi: 10.1136/bmjdrc-2020-001476.
7. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, Amadou C, Arnault G, Baudoux F, Bauduceau B, Borot S, Bourgeon-Ghittori M, Bourron O, Boutoille D, Cazenave-Roblot F, Chaumeil C, Cosson E, Coudol S, Darmon P, Disse E, Ducet-Boiffard A, Gaborit B, Joubert M, Kerlan V, Laviolle B, Marchand L, Meyer L, Potier L, Prevost G, Riveline JP, Robert R, Saulnier PJ, Sultan A, Thébaut JF, Thivolet C, Tramunt B, Vatier C, Roussel R, Gautier JF, Gourdy P; CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetologia. 2020 Aug;63(8):1500–1515. doi: 10.1007/s00125-020-05180-x.
8. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review of literature. Diabetes Metab Syndr. 2020 Nov-Dec;14(6):1563–1569. doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.015.
9. Gianchandani R, Esfandiari NH, Ang L, Iyengar J, Knotts S, Choksi P, Pop-Busui R. Managing Hyperglycemia in the COVID-19 Inflammatory Storm. Diabetes. 2020 Oct;69(10):2048–2053. doi: 10.2337/dbi20-0022.
10. Réa RR, Bernardelli RS, Kozesinski-Nakatani AC, Olandoski M, Martins-Junior MJ, Oliveira MC, Réa-Neto Á. Dysglycemias in patients admitted to ICUs with severe acute respiratory syndrome due to COVID-19 versus other causes – a cohort study. BMC Pulm Med. 2023 May 16;23(1):173. doi: 10.1186/s12890-023-02439-y. PMID: 37193970; PMCID: PMC10187505.
11. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. J Diabetes Sci Technol (2020) 14(4):813–21. 10.1177/1932296820924469
12. Аметов А. С., Камынина Л.Л. Динамика углеводного обмена, ассоциированная с COVID-19 (роль и место флеш-мониторирования гликемии). Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 1. С. 78–87. doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-1-78-87
13. Стронгин Л. Г., Некрасова Т.А., Беликина Д.В., Корнева К.Г., Петров А.В. Дисгликемия при COVID-19 и сахарном диабете 2 типа: особенности гликемического профиля у госпитализированных пациентов и роль стероид-индуцированных нарушений. Проблемы эндокринологии. 2022; 68(2):56–65. doi: 10.14341/probl12840
14. Дедов И. И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Никонова Т.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Шамхалова М.Ш., Барышева В.О., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бабенко А.Ю., Бардымова Т.П., Валеева Ф.В., Вачугова А.А., Гринева Е.Н., Демидова Т.Ю., Киселева Т.П., Куницына М.А., Маркова Т.Н., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Руяткина Л.А., Салухов В.В., Суплотова Л.А., Хадарцева Е.Л., Халимов Ю.Ш. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. Сахарный диабет. 2022;25(1):27–49. doi:10.14341/DM12873

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Беликина Дарья Викторовна** – ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0333-4092; e-mail: stepanova_dar@mail.ru

Некрасова Татьяна Анатольевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3184-8931; e-mail: tatnecrasova@yandex.ru

Стронгин Леонид Григорьевич – д.м.н., профессор; профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2645-2729; e-mail: malstrong@mail.ru

Дурыгина Елена Митрофановна – к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1. e-mail: elenamitd@yandex.ru

Родина Марина Юрьевна – ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1.

*Автор, ответственный за контакт с редакцией.

Рукопись получена 28.01.2024. **Рецензия получена** 27.02.2024. **Принята к публикации** 20.03.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

*Darya V. Belkina– Assistant of the Department of Endocrinology and Internal Diseases of the Privolzhsky Research Medical University, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0333-4092; e-mail: stepanova_dar@mail.ru

Tatyana A. Nekrasova– Doc. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Endocrinology and Internal Diseases of the Privolzhsky Research Medical University, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3184-8931

Leonid G. Strongin – Doc. Sci. (Med.), Professor; Professor of the Department of Endocrinology and Internal Medicine of the Privolzhsky Research Medical University, ORCID http://orcid.org/0000–0003–2645–2729

Elena M. Durygina – Can. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Cardiology of the Privolzhsky Research Medical University

Marina Yu. Rodina – Assistant of the Department of Faculty and Outpatient Therapy of the Privolzhsky Research Medical University

*Corresponding author: stepanova_dar@mail.ru

Received: 28.01.2024. **Revision Received**: 27.02.2024. **Accepted:** 20.03.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-14
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Нарушения липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: фокус на гипертриглицеридемию

Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Распространенность сахарного диабета (СД) растет тревожными темпами во всем мире. Диабетические осложнения являются одной из ведущих причин снижения трудоспособности, заболеваемости и преждевременной смертности. Наряду с хронической гипергликемией, персистирующим системным воспалением на фоне инсулинрезистентности в развитии макрососудистых осложнений СД играет важную роль дислипидемия. Для СД характерно развитие смешанной формы дислипидемии, характеризующейся избыточным накоплением наиболее атерогенных форм липидов. В большинстве случаев при СД 2 типа имеет место гипертриглицеридемия. Наиболее эффективным инструментом коррекции дислипидемии на сегодняшний день является терапия фибратами, в том числе в комбинации со статинами.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, сахарный диабет 2 типа, триглицериды, фенофибрат, дислипидемия, фибраты.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Нарушения липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: фокус на гипертриглицеридемию. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 2(5): 25–30. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-14

Lipid metabolism disorders in patients with type 2 diabetes mellitus: focus on hypertriglyceridemia

Demidova T. Yu., Ushanova F.O.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The prevalence of diabetes mellitus (DM) is growing at an alarming rate worldwide. Diabetic complications are one of the leading causes of disability, morbidity and premature mortality. Along with chronic hyperglycemia, persistent systemic inflammation on the background of insulin resistance, dyslipidemia plays an important role in the development of macrovascular complications of diabetes. DM is characterized by the development of a mixed form of dyslipidemia, characterized by excessive accumulation of the most atherogenic forms of lipids. In most cases, hypertriglyceridemia occurs in type 2 diabetes. The most effective tool for correcting dyslipidemia today is fibrate therapy, including in combination with statins.

Keywords: hypertriglyceridemia, type 2 diabetes mellitus, triglycerides, fenofibrate, cholesterol, fibrates.

For citation: Demidova T. Yu., Ushanova F.O. Lipid metabolism disorders in patients with type 2 diabetes mellitus: focus on hypertriglyceridemia. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 2(5): 25–30. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-14

Введение

Сахарный диабет (СД) является серьезным метаболическим расстройством, распространенность которого стремительно растет во всем мире. Микро- и макрососудистые осложнения СД являются частой причиной инвалидизации населения и, соответственно, тяжелой экономической нагрузки на системы здравоохранения всех стран. Ведущей причиной смертности больных СД2 являются атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), на которые по некоторым данным тратится 39,4 миллиарда долларов ежегодно. [3] При этом несмотря на то, что СД признан самостоятельным фактором риска ССЗ, в большинстве случаев он ассоциирован с другими проявлениями метаболических расстройств, как дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, вносящими дополнительный неблагоприятный вклад в сердечно-сосудистый риск (ССР).

Для пациентов с СД2 характерна гипертриглицеридемия (ГТГ), распространенность которой по данным исследования BARI 2D в этой группе пациентов составила 51%. [4] При этом частота сохранения пограничных значений триглицеридов (ТГ) – 1,7–2,3 ммоль/л и ГТГ со значением ТГ<2,3 ммоль/л составила 20,0% и 19,5%, соответственно, у пациентов с СД2 типа на терапии статинами. [5] В нашей стране распространенность ГТГ в общей популяции составляет 29%, и в большинстве случаев она имеет смешанный ха-

рактер в сочетании с повышением как общего холестерина, так и ЛПНП [6]. Согласно данным Национального исследования здоровья и питания (NHANES) за 2007–2014, опубликованным в 2019 г., ГТГ встречается у более трети пациентов с целевыми показателями ЛПНП на фоне терапии статинами в США. При этом почти 40% пациентов с СД, получавших статины, имели нецелевой уровень ТГ (>1,7 ммоль/л). [5]

Вклад гипертриглицеридемии в сердечно-сосудистый риск при сахарном диабете 2 типа

Тесная связь СД2, дислипидемии и другими проявлениями метаболического синдрома обусловлена общими патофизиологическими аспектами развития, в основе которых лежит инсулинорезистентнотсь (ИР) и персистирующее системное воспаление. Повышение синтеза провоспалительных факторов, окислительный стресс, накопление атерогенных форм липидов, изменение реологических свойств крови на фоне инсулинорезистентности тканей приводит к более агрессивному течению атеросклероза. На фоне висцерального ожирения и ИР наблюдается так называемая смешанная дислипидемия, которая характеризуется повышением уровня ТГ и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) при одновременном снижении концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (рис. 1).

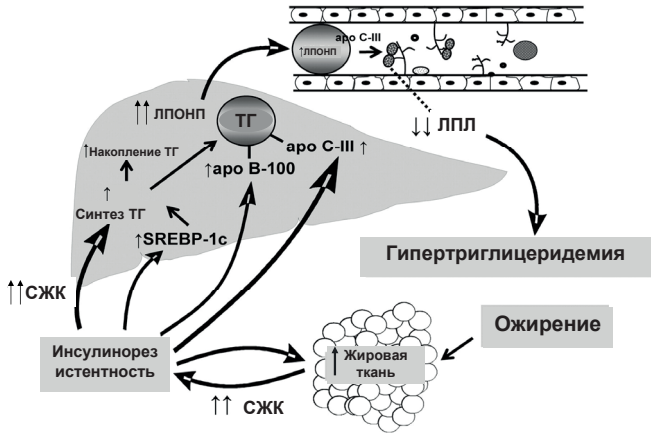


Рисунок 1. Вклад инсулинорезистентности и ожирения в развитие гипертриглицеридемии. ЛПЛ – липопротеинлипаза, СЖК – свободные жирные кислоты, ЛПНП – липопротеиды очень низкой плотности, ТГ – триглицериды. Адаптировано из [70]

Распространенность смешанной дислипидемии среди пациентов с СД2 составляет 62%, а в группе лиц с метаболическим синдромом выявляется в 87% случаев, в то время как в общей популяции такой вариант дислипидемии имеет место в 40% случаев. [8] Особенностью такой дислипидемии является как качественное перераспределение состава липидов с преобладанием мелких частиц ЛПНП, так и общее повышение количества холестерина не высокой плотности (не-ЛПВП) и ТГ. Увеличение содержания ТГ в липидах препятствует полному липолизу холестериновых частиц, в результате чего образуются мелкие плотные ЛПНП, которые легко проникают через стенки и накапливаются в виде бляшек внутри сосудов разного калибра. [9]

Механизм развития ГТГ при СД2 может быть связан с низкой чувствительностью висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина, что ведет к повышенному липолизу, поступлению большого количества свободных жирных кислот в портальный кровоток и, как следствие, к повышению синтеза ТГ и ЛПОНП печенью. Также к метаболическим факторам, способствующим формированию ГТГ, относится низкая активность липолитических ферментов, в частности, периферической липопротеинлипазы (ЛПЛ), ответственной за катаболизм ТГ и ЛПОНП, которая определяется или генетическими особенностями фермента, или повышением содержания в липопротеидах ингибиторов ЛПЛ, в первую очередь апоСIII. Повышение уровня ТГ, помимо эндогенных метаболических факторов, может быть связано с внешним влиянием. Так, к причинам высокой распространенности ГТГ в популяции относят избыточное питание с преобладанием жирной пищи, простых углеводов с высоким гликемическим индексом, а также избыточное потребление алкоголя, длительный прием некоторых лекарственных препаратов, включая глюкокортикоиды и неселективные бета-адреноблокаторы.

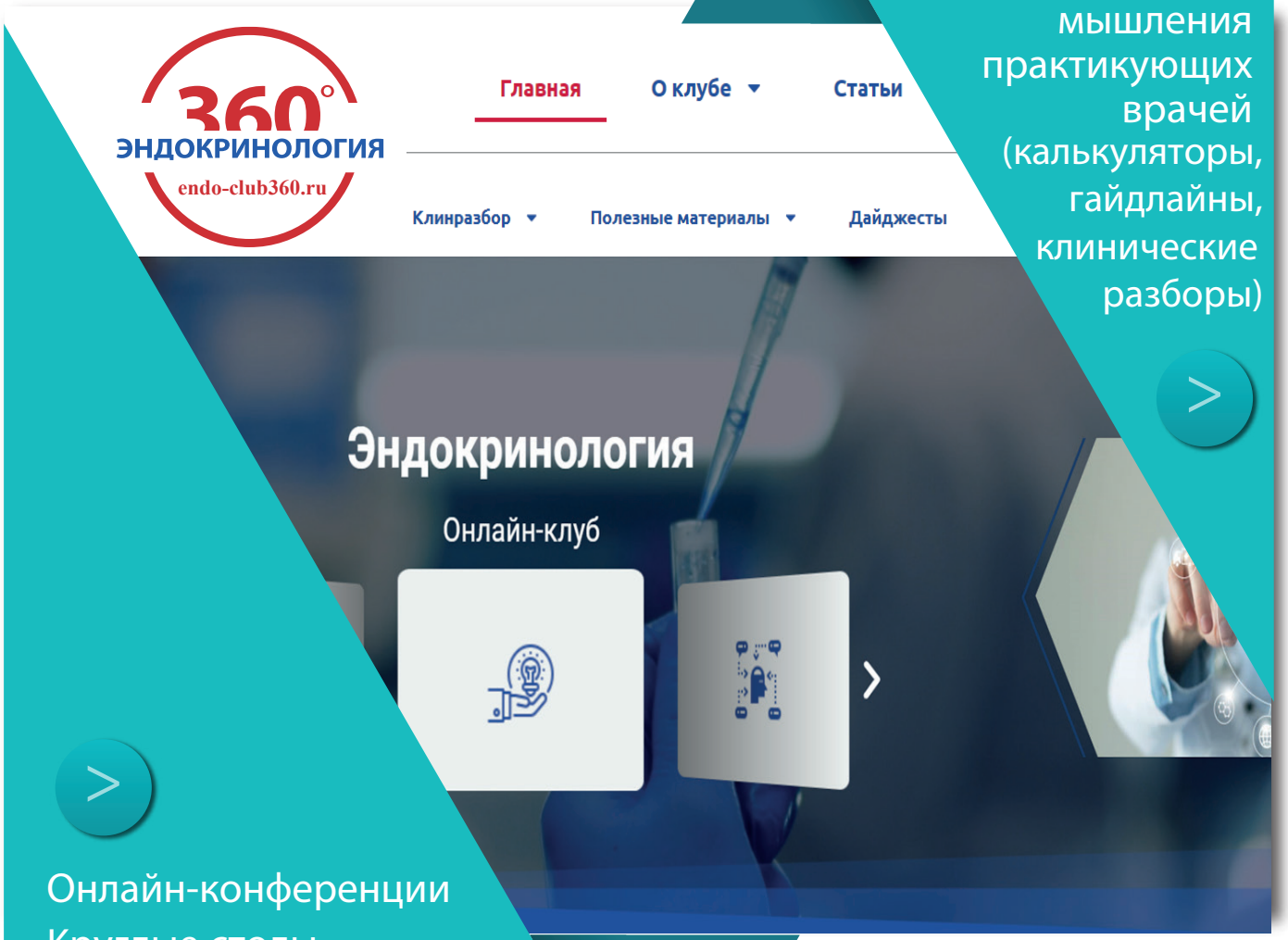
Гипертриглицеридемия является самостоятельным компонентом метаболического синдрома, связанного с повышенным риском ССЗ [10]. Появляется все больше доказательств роли ГТГ в сохранении остаточного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, связанного с недостаточным снижением ССР на фоне гиполипидемической терапии, несмотря на достижение целевых значений ЛПНП. [11] Результаты исследования ACCORD-Lipid (The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus) подтвердили влияние атерогенной дислипидемии на остаточный риск развития осложнений ССЗ. У пациентов с контролируемыми уровнями ЛПНП на фоне применения симвастатина, наблюдался более высокий риск развития осложнений ССЗ (более 70%), вероятно связанный с недостижением целевых значений ТГ и ХС ЛПВП [12, 13]. В работе Wang Y и соавторов была подчеркнута роль ГТГ в повышении риска ССЗ только в когорте пациентов с СД2, но не в общей популяции: повышение уровня ТГ на 1 логарифмическую единицу у участников с СД было связано с повышением на 30% многофакторного скорректированного риска смертности от ССЗ (относительный риск (ОР), 1,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–1,56), но не у лиц без диабета (ОР 0,95; 95% ДИ 0,83–1,07). [14] У пациентов СД при уровне триглицеридов ⩾2,3 ммоль/л скорректированный риск смертности от ССЗ был на 44% (ОР 1,44; 95% ДИ 1,12–1,85) выше по сравнению с теми, у кого ТГ повышены не были (<1,7 ммоль/л). Роль ГТГ в сосудистом риске определяется также влиянием на риск развития инсульта атеросклеротического происхождения, в том

ENDO-CLUB360.RU

Профессиональный Портал для врачей

Междисциплинарный подход к ведению пациентов с заболеваниями эндокринной системы

Расширение границ клинического мышления практикующих врачей (калькуляторы, гайдлайны, клинические разборы)



Онлайн-конференции
Круглые столы
Вебинары
НМО

- виртуальная библиотека
- дайджесты статей из ведущих зарубежных журналов по эндокринологии
- межрегиональные консилиумы
- экспертные взгляды на проблемы современной эндокринологии

Присоединяйтесь!

Научный руководитель проекта
Татьяна Юльевна Демидова
д.м.н., профессор., заведующая кафедрой эндокринологии л/ф
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

числе у лиц на терапии статинами. По данным Гуревич В.С. и соавторов повышение уровня ТГ на 0.1 ммоль/л было связано со значимым повышением рисков ИБС, ишемического инсульта и заболеваний периферических артерий на 27%, 22% и 38%, соответственно. [15] А согласно Nelson AJ и соавт. [16], повышение уровня ТГ на каждые 0,6 ммоль/л было связано с увеличением смертности по причине ССЗ / инфаркта миокарда / инсульта на 3,2% (ОР 1,032 95% ДИ 1,001–1,065) и увеличением смертности от ССЗ на 5,8% (ОР 1,058 95% ДИ 1,014–1,105). Таким образом, многочисленные опубликованные данные подтверждают значимость ГТГ в прогнозировании риска сердечно-сосудистых событий у лиц с СД2.

Подходы к контролю гипертриглицеридемии при сахарном диабете 2 типа

Несмотря на значительный прогресс в возможностях профилактики и лечения хронических заболеваний, ССЗ остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Многочисленные исследования показали эффективность одновременного воздействия на разные компоненты метаболического синдрома (контроль гликемии, артериального давления, липидного профиля, снижение веса). [17] Но управление факторами сердечно-сосудистого риска у лиц с СД может быть связано с некоторыми трудностями ввиду патогенетических особенностей их развития. Специфический атерогенный характер дислипидемии при СД в большинстве случаев требует, наряду с нефармакологическими вмешательствами, назначения комбинированной фармакологической терапии. В основе лежит модификация образа жизни с коррекцией питания (сокращение насыщенных жиров, ограничение рафинированных углеводов, отказ от алкоголя, отказ от никотина) и расширением физической активности, направленные в большинстве случаев на снижение массы тела. Наиболее часто используемые фармакологические средства, снижающие уровень липидов, включают статины, фибраты, ингибиторы всасывания холестерина, жирные кислоты омега-3 и ингибиторы PCSK9.

Терапией первой линии при дислипидемии являются статины, обладающие доказанным профилем безопасности и эффективности в отношении контроля, в первую очередь, ЛПНП, и в дополнение уровня ТГ (примерно на 10–33%). Статины являются мощными гиполипидемическими средствами, которые ингибируют внутриклеточный синтез холестерина в гепатоцитах, увеличивают экспрессию поверхностных рецепторов ЛПНП, ответственных за элиминацию этих ЛПНП, в результате чего их концентрация снижается в плазме.

Учитывая возрастающее количество данных о значимости уровня ТГ в сердечно-сосудистом прогнозе у пациентов с СД2, большинство современных практических руководств и клинических рекомендаций уделяет большое внимание принципам контроля ГТГ. В конце 2023 года была принята резолюция совета экспертов по оценке нового алгоритма коррекции ГТГ у пациентов с СД2 с учетом коморбидных состояний. Согласно представленной резолюции, подчеркнута эффективность комбинированной терапии, направленной на контроль ТГ, в снижении риска сердечно-сосудистых событий. В связи с чем ТГ являются целевым показателем для пациентов любой категории риска, в том числе для пациентов с СД2. Фибраты активируют альфа-рецепторы, активируемые пролифератором ядерной пероксисомы, что приводит к снижению уровня ТГ за счет стимуляции активности липопротеинлипазы. Согласно результатам многочисленных исследований фибраты являются наиболее эффективны инструментом снижения ТГ. По данным Rodriguez-Gutierrez R и соавторов [18] фибраты способствуют снижению концентрации ТГ на 30–50%, а также умеренному повышению уровня ХС ЛПВП у пациентов с СД2.

Для пациентов с СД2 контроль и достижение целевого уровня принципиально важны для улучшения сердечно-сосудистого прогноза. В качестве одного из вариантов комбинированной терапии предлагается одномоментное назначение статин + фибрат у пациентов с СД2, имеющих ГТГ и низкий уровень ЛПВП. При этом основной молекулой, показавшей оптимальный профиль безопасности и снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний на сегодняшний день, является фенофибрат. Данная рекомендация основана, в первую очередь, на результатах упомянутого ранее исследования ACCORD-Lipid, в котором приняло участие более 5000 пациентов с СД2 [12]. В данной работе сравнивались группы применения симвастатин+фенофибрат и симвастатин+плацебо. Лечение фенофибратом ассоциировалось со снижением частоты событий на 31% в группе со значительной дислипидемией по сравнению с плацебо на фоне приема симвастатина. По данным субанализа 2022 года, фенофибрат снижал совокупную частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СД2 принимавших симвастатин, причем этот эффект был более выражен в группе пациентов, получавших стандартную сахароснижающую терапию, по сравнению с группой интенсивного контроля гликемии. [13] Согласующиеся результаты ранее были также получены в ходе другого вторичного анализа данных исследования ACCORD-Lipid и исследования ACCORDION, который подтвердил эффективность комбинированной терапии фенофибратом и статинами в снижении смертности от всех причин у пациентов с СД2 и дислипидемией. [19] Частота событий смертности от ССЗ (пациенто-лет) в группе фенофибрата составил 0,67 по сравнению с 1,12 в группе плацебо (ОР 0,53 95% ДИ 0,29, 0,98, p 0,04), тяжелой ишемической болезни сердца: 3,01 против 4,60 в группах, соответственно (ОР 0,65 95% ДИ 0,48, 0,90, p 0,01), по остальным

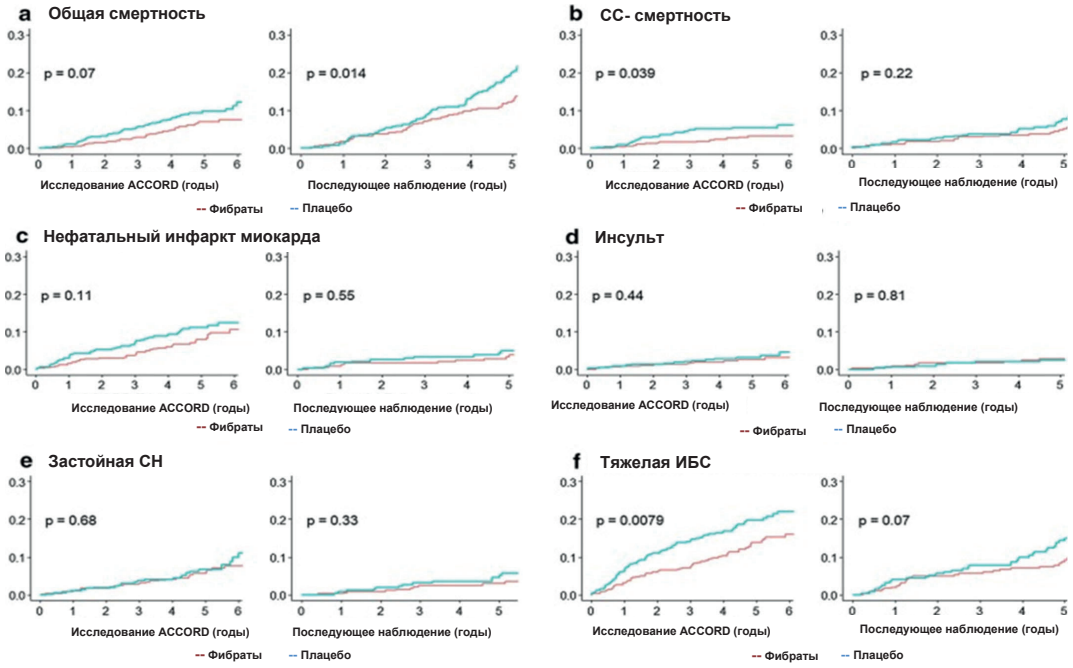


Рисунок 2. Частота развития первичных и вторичных сердечно-сосудистых исходов в группах, получавших симвастатин+фибрат и симвастатин+плацебо в период исследования во время исследования ACCORD-lipid, ACCORDION. Кривые Каплана-Мейера отображают период времени до конечной точки: для смертности от всех причин (a), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (b), нефатального инфаркта миокарда (c), инсульта (d), застойной сердечной недостаточности (e) и тяжелой ишемической болезни сердца (f). *Адаптировано из* [19]

показателям также отмечена разница, но не достигшая статической значимости (рис. 2).

А недавний метаанализ Kyung An Kim и соавторов, включавший результаты 12 исследований и в общей сложности 53231 пациента, продемонстрировал, что в целом терапия фибратами была связана со значительным снижением основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (MACE) (ОР 0,87, 95% ДИ 0,81–0,94) при умеренной гетерогенности включенных работ (I^2 = 47%). По данным мета-регрессионного анализа, каждое снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л на фоне терапии фибратами приводило к снижению MACE (ОР 0,71, 95% ДИ 0,49–0,94, P = 0,01) [20].

Наряду с потенциальным влиянием фенофибрата на ССР, предполагается его роль в контроле других сосудистых осложнений СД. Так, частности, в исследованиях «Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes» (FIELD) значимого влияния фенофибрата на риск сердечно-сосудистых событий не получено, но при этом лечение фенофибратом оказало влияние на прогрессирование диабетической ретинопатии, значительно снижая потребность в лазеркоагуляции сетчатки по сравнению с плацебо. [21] Кроме того, имеются некоторые данные о преимуществах и безопасности терапии фибратами у пациентов с ХБП. В метаанализе, включавшем около 17 тысяч участников с ХБП легкой и средней степени тяжести (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м(2)), фибраты улучшали липидный профиль (снижение общего ХС (–0,32 ммоль/л, p = 0,05) и уровень ТГ (–0,56 ммоль/л, p = 0,03), но не ХС ЛПНП (–0,01 ммоль/л, p = 0,83). У пациентов с СД применение фибратов было связано со снижением риска прогрессирования альбуминурии (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,76–0,98; p = 0,02). В группе снижения рСКФ от 30 до 59,9 мл/мин/1,73 м фибраты снижали риск серьезных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,70; 95% ДИ 0,54–0,89; p = 0,004) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,60, 95% ДИ 0,38–0,96; p = 0,03), но не смертность от всех причин [22].

С учетом необходимости многофакторного подхода в управлении ССР, в резолюции совета экспертов предложен алгоритм коррекции ГТГ при СД2, согласно которому пороговым значением для инициации вмешательств является уровень ТГ >1,7 ммоль/л. В этом случае необходимо определение категории ССР, устранение факторов риска и назначение требуемой статинотерапии. Выбор терапевтической стратегии зависит от уровня ТГ на фоне получаемой терапии статинами с учетом коморбидных состояний. Так как ГТГ является фактором риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии, необходимо внедрение регулярного измерения и контроля липидного спектра у пациентов с СД2 и поражением органов зрения. При выявлении диабетической ретинопатии рекомендовано рассмотреть возможность назначения комбинации статин+фибрат. При достижении целевого значения ТГ<1,7 ммоль/л на фоне устранения факторов риска и терапии статинами, рекомендовано продолжить данную стратегию лечения. При уровне ТГ 1,7–2,3 ммоль/л предлагается в дополнение к статинам назначение Омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в дозе 2–4 г/сут. При уровне ТГ >2,3 ммоль/л, несмотря на максимально переносимую терапию статинами, оптимальный контроль уровня глюкозы, строгое соблюдение здоровой диеты (например, отказ от простых углеводов, фруктовых соков и алкоголя), предлагается применение фено-

фибрата и/или высоких доз лекарственного препарата омега-3 ПНЖК, что позволит достичь целей по уровням ТГ и ХС не-ЛПВП.

При повышении уровня ТГ 2,3–5,0 ммоль/л тактика ведения зависит от состояния почечной функции: при скорости клубочковой фильтрации (СКФ)<60 мл/мин целесообразно использование Омега-3-ПНЖК, а при значении СКФ ⩾60 мл/мин следует добавить к терапии фенофибрат. При значительном повышении уровня ТГ >5,0 ммоль/л необходимо дополнительное назначение к статинам комбинации фенофибрат+Омега-3-ПНЖК, а в некоторых случаях может быть показан плазмаферез. Во всех случаях необходимо достижение целевого снижения ТГ <1,7 ммоль/л. Для пациентов с СД2 типа, диабетической ретинопатией и уровнем триглицеридов выше 2,3 ммоль/л целесообразно рассмотреть инициальное применение комбинации статин + фенофибрат (преимущественно в одной таблетке).

Заключение

Таким образом, гипертриглицеридемия, выявляемая у большинства пациентов с СД2, может являться значимой причиной сохранения неблагоприятного сердечно-сосудистого риска на фоне традиционной гиполипидемической терапии. Принятая недавно резолюция экспертов по оценке алгоритма коррекции ГТГ при СД2 подчеркивает эффективность применения фенофибрата, в том числе в комбинации со статинами как более эффективной стратегии для лечения пациентов со смешанной или тяжелой дислипидемией.

Литература/References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium; 2021 Available from: https://www.diabetesatlas.org.
2. Дедов И. И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204–21. https://doi.org/10.14341/DM12759
3. Parker ED, Lin J, Mahoney T, et al. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2022. Diabetes Care 1 November 2023 [Epub ahead of print]. DOI: 10.2337/dci23-0085
4. Nelson AJ, Navar AM, Mulder H, Wojdyla D, Philip S, Granowitz C, et al. Association Between Triglycerides and Residual Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease (From the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes [BARI 2D] Trial). Am J Cardiol. 2020 Oct 1;132:36–43. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.07.005.
5. Fan W, Philip S, Granowitz C, Toth PP, Wong ND. Residual Hypertriglyceridemia and Estimated Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk by Statin Use in U. S. Adults With Diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2014. Diabetes Care. 2019 Dec;42(12):2307–2314. DOI: 10.2337/dc19-0501.
6. Karpov Y., Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia // Cardiovasc. Diabetol. 2015. Vol. 14. Article ID 115. https://doi.org/10.1186/s12933–015–0268–2
7. Robert H. Eckel. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. The Complex Metabolic Mechanisms Relating Obesity to Hypertriglyceridemia, Volume: 31, Issue: 9, Pages: 1946–1948, DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.233049
8. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. Am Heart J. 2008 Jul;156(1):112–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.03.005
9. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies – a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2021 Dec 14;42(47):4791–4806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab551.
10. Rosenzweig JL, Bakris GL, Berglund LF, et al. Primary prevention of ASCVD and T2DM in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(9):3939–3985
11. Luo Y., Peng D. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk: Focus on non-high-density lipoprotein cholesterol // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2023. Vol. 28. Article ID 10742484231189597. https://doi.org/10.1177/10742484231189597
12. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. Clin Lipidol. 2011;6(1):9–20. DOI: 10.2217/clp.10.84.
13. Ferreira JP, Vasques-Nóvoa F, Ferrão D, Saraiva F, Falcão-Pires I, Neves JS, et al. Fenofibrate and Heart Failure Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Analysis From ACCORD. Diabetes Care. 2022 Jul 7;45(7):1584–1591. DOI: 10.2337/dc21-1977.
14. Wang Y, Fang Y, Magliano DJ, Charchar FJ, Sobey CG, Drummond GR, Golledge J. Fasting triglycerides are positively associated with cardiovascular mortality risk in people with diabetes. Cardiovasc Res. 2023 May 2;119(3):826–834. https://doi.org/10.1093/cvr/cvac124
15. Гуревич В. С., Козиолова Н.А., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Вавилова Т.В. и др. Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска // Атеросклероз и дислипидемии. 2022. Т. № 1 (46). СС. 31–39. DOI: https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003)
16. Nelson AJ, Navar AM, Mulder H, Wojdyla D, Philip S, Granowitz C, et al. Association Between Triglycerides and Residual Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease (From the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes [BARI 2D] Trial). Am J Cardiol. 2020 Oct 1;132:36–43. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.07.005.
17. Khunti K, Kosiborod M, Ray KK. Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease: time to overcome multifactorial therapeutic inertia? Diabetes Obes Metab 2018;20:1337–1341
18. Rodriguez-Gutierrez R, Garcia-Leal M, Raygoza-Cortez K, Flores-Rodríguez A, Moreno-Alvarado M, Heredia-Martínez EM, Vazquez-Baquerizo B, Guerra-Espiricueta R, Muñoz-Silva V, Gonzalez-Gonzalez JG. Benefits and harms of fibrate therapy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2023 Aug;81(2):231–245. doi: 10.1007/s12020-023-03401-y.
19. Zhu L, Hayen A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORD ION study. Cardiovasc Diabetol. 2020 Mar 5;19(1):28. DOI: 10.1186/s12933-020-01002-x.
20. Kyung An Kim, Na Jin Kim, Eun Ho Choo, The effect of fibrates on lowering low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk reduction: a systemic review and meta-analysis, European Journal of Preventive Cardiology, Volume 31, Issue 3, February 2024, Pages 291–301, https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad331.
21. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet. 2007 Nov 17;370(9600):1687–97. https://doi.org/10.1016/S0140–6736(07)61607–9
22. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, Liyanage T, Keech A, Cass A, Perkovic V. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2012 Nov 13;60(20):2061–71. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.049.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: t.y.demidova@gmail.com ORCID iD 0000–0001–6385–540X.

***Ушанова Фатима Омариевна** – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: fati_2526@mail.ru. ORCID iD 0000–0001–5512–6899.

* Автор, ответственный за контакт с редакцией fati_2526@mail.ru.

Рукопись получена 26.02.2024. **Рецензия получена** 19.03.2024. **Принята к публикации** 08.04.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com ORCID: 0000-0001-6385-540X

Fatima O. Ushanova – C. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail fati: 2526@mail.ru ORCID iD 0000–0001–5512–6899.

***Corresponding author:** fati_2526@mail.ru

Received: 26.02.2024. **Revision Received:** 19.03.2024. **Accepted:** 08.04.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-15
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Деинтенсификация как новый тренд в терапии сахарного диабета 2 типа

Яновская Е.А.[1], Яновская М.Е.[1], Калетник Е.И.[2]

[1] ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль
[2] ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

В настоящее время в отечественной и международной клинической практике управления сахарным диабетом 2 типа все больше внимания уделяется возможностям деинтенсификации сахароснижающей терапии. И если еще недавно кандидатами на снижение интенсивности противодиабетической терапии являлись в первую очередь пожилые пациенты (с точки зрения снижения риска гипогликемий), то сегодня признается, что и многие другие пациенты могли бы получить преимущества от упрощения терапии, в первую очередь, при переводе со сложных схем инсулинотерапии на более простые режимы (например, на фиксированные комбинации арГПП-1 и базального инсулина). Как было показано, упрощение режима и сокращение числа инъекций повышают приверженность к терапии без ущерба для качества гликемического контроля.
Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, деинтенсификация, инсулинотерапия, иГларЛикси, иДегЛира.

Для цитирования: Яновская Е.А., Яновская М.Е., Калетник Е.И. Деинтенсификация как новый тренд в терапии сахарного диабета 2 типа. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 2(5): 31–34. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-15

De-intensification as a new trend in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Yanovskaya E.A.[1], Yanovskaya M.E.[1], Kaletnik E.I.[2]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia
[2] Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Currently, a trend towards deintensification of sugar-lowering therapy has emerged in the domestic and international clinical practice of type 2 diabetes mellitus management. And while recently reducing the intensity of antidiabetic therapy was considered primarily for elderly patients in terms of reducing the risk of hypoglycemia, it is now recognized that many other patients could benefit especially by conversion from intensive insulin therapy regimens to simpler regimens (e.g., fixed combinations of GLP-1 RA and BI). Regimen simplification and reduced number of injections have been shown to improve adherence to therapy without compromising the quality of glycemic control.
Keywords: type 2 diabetes mellitus, deintensification, insulin therapy, iGlarLixi, iDegLira.

For citation: Yanovskaya E.A., Yanovskaya M.E., Kaletnik E.I. De-intensification as a new trend in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 2(5): 31–34. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-15

Введение

В течение многих лет лечение сахарного диабета 2 типа являлось линейным процессом. С учетом прогрессирующего характера течения заболевания пациенты постепенно переставали получать преимущества от текущей сахароснижающей терапии и нуждались в ее поэтапном усилении. В условиях ограниченного выбора антидиабетических препаратов это приводило в тому, что уже в качестве третьей линии терапии пациентам с СД2 назначались интенсивные режимы инсулинотерапии.

Интенсивные или сложные режимы инсулинотерапии подразумевают под собой базис-болюсный режим с многократными ежедневными инъекциями и схемы с использованием готовых смесей инсулина. Правила адаптации этих схем к индивидуальным потребностям больного непросто освоить – они сложны для многих пациентов, особенно для пожилых, ослабленных или тех, кто с трудом справляется с самоконтролем [1]. Использование инсулинотерапии требует, чтобы пациенты или те, кто за ними ухаживает, обладали хорошим зрением, определенными навыками и отличными когнитивными способностями. Кроме того, дозы короткого инсулина следует регулярно адаптировать, чтобы достигать индивидуальных гликемических целей, но при этом избежать гипогликемии. Частый самоконтроль уровня глюкозы в крови, необходимость несколько раз в день подстраивать инъекции инсулина под приемы пищи и другие активности – все это может усложнять схему лечения. Увеличение

бремени терапии при таких схемах негативно сказывается на приверженности лечению и общем качестве жизни [2].

Низкая приверженность к сложным режимам инсулинотерапии приводит к увеличению расходов на здравоохранение и плохим показателям гликемического контроля, и это позволяет предположить, что повышение приверженности может привести к улучшению результатов. Более того, низкая приверженность к терапии может быть вторичной из-за страха перед гипогликемией [4]. Сообщалось о более высоком числе эпизодов гипогликемии в любой форме у лиц с СД2, получающих сложные схемы ИТ, включающие готовые смеси или прандиальный инсулин, по сравнению с теми, кто получал только терапию базальным инсулином [3,5].

Почему же пациенты с СД2 так часто получают инсулинотерапию в виде сложных схем?

Зачастую базис-болюсную инсулинотерапию назначают в связи с временным или острым ухудшением здоровья, потребовавшим госпитализации. Это особенно актуально для пациентов с СД2, проходящих терапию в связи с COVID-19, которым сахароснижающую терапию интенсифицировали для предотвращения гипергликемии. При выписке больного из стационара всегда следует пересматривать схему терапии и при необходимости упрощать ее. У некоторых причиной может быть большая продолжительность СД2, по причине которой пациенты продолжают придерживаться стратегии лечения, которая была разработана, когда было меньше терапевтических опций. Таким пациентам можно помочь путем упрощения схемы введения инсулина, тем самым улучшив качество жизни, снизив уровень стресса и риска осложнений, вызванных гипогликемией [6].

Как понять, что пациенту необходима деинтенсификация сахароснижающей терапии?

Совершенно очевидно, что первыми кандидатами на деинтенсификацию являются пожилые и ослабленные пациенты, что подтверждается данными проведенного Jude EB и соавторами обзора литературы [3, 6–11]. Данные, полученные в популяциях пожилых людей, свидетельствуют о том, что упрощение лечения может быть достигнуто у этих пациентов без существенного увеличения риска декомпенсации заболевания. В проспективном исследовании реальной клинической практики с участием пожилых людей с СД упрощение схемы инсулинотерапии позволило снизить риски гипогликемии и стресса, связанного с сахарным диабетом, без ухудшения гликемического контроля [6].

Систематический обзор, проведенный Seidu et al. [9], показал, что польза от деинтенсификации перевешивает вред у пожилых пациентов с СД2, как с сопутствующими заболеваниями, так и без них. Авторы также показали, что после деинтенсификации в большинстве исследований не наблюдалось существенных различий между группами сравнения в отношении нежелательных явлений, смертности или уровня HbA1c.

При рассмотрении вопроса о снижении интенсивности сахароснижающей терапии крайне важно учитывать такие факторы, как ожидаемая продолжительность жизни, состояние когнитивного и физического здоровья, а также необходимость избегать симптоматической гипергликемии, под которой обычно понимают уровень глюкозы, превышающий 11,1 ммоль/л [12].

Однако если есть возможность улучшить показатели здоровья или качества жизни, Jude и соавт. рекомендуют рассматривать возможность упрощения лечения для **всех** пациентов с СД2. Авторы считают, что для упрощения лечения следует рассматривать более широкий круг пациентов, а не только немощных или пожилых людей. Следует обратить внимание на тех, кто уже получает множество препаратов для лечения сопутствующих заболеваний, таких как ССЗ и ХБП, в попытке уменьшить количество принимаемых ими препаратов. Пациенты, испытывающие психосоциальный и эмоциональный дистресс, связанный с СД2, ожирением, а также лица с нарушенной или ослабленной когнитивной функцией также могут получить пользу от упрощения схемы терапии. У пациентов, стабильно не достигающих целевых показателей HbA1c, также необходимо проанализировать план лечения на предмет его упрощения, чтобы убедиться, что они получают наиболее подходящее и адекватное лечение [13].

Индивидуальный подход должен учитывать влияние терапии на качество жизни человека, которое часто нарушается из-за сложных схем ББИТ или готовых смесей. Также важно учитывать психологическое воздействие комплексной терапии. Люди могут испытывать дистресс, связанный с сахарным диабетом, из-за страха перед гипогликемией и другими осложнениями или потенциальным негативным влиянием терапии на работу или отношения, а также беспокойство по поводу ограничения повседневной деятельности в связи с режимом лечения [6, 14].

Существует ли понятный алгоритм деинтенсификации сахароснижающей терапии?

В отечественных алгоритмах медицинской помощи больным сахарным диабетом еще в 2022 году в схеме рекомендаций по инициации, оптимизации и интенсификации инсулинотерапии (ИТ) при СД 2 типа появилось отдельное указание на то, что деинтенсификация ИТ возможна на любом этапе [15].

В обновленных в 2024 году стандартах Американской диабетической ассоциации появились рекоменда-

ции по деинтенсификации терапии у лиц, подверженных высокому риску развития гипогликемии, а также у лиц, для которых вред и/или бремя лечения могут превышать пользу, в рамках индивидуальных целевых показателей гликемии [16].

Однако четкого алгоритма по упрощению лечения в клинических руководствах до сих пор нет. В целом, руководства рекомендуют достигать индивидуальных гликемических целей путем персонализации лечения, посредством совместного с пациентом принятия решений с последующей регулярной оценкой индивидуальных особенностей человека.

Необходимо найти баланс между относительным риском вследствие менее строгих целевых показателей гликемии при упрощении сахароснижающей терапии и сохранением сложной схемы, которая может увеличить бремя лечения [17]. Лечение сахарного диабета должно соответствовать не только медицинским показаниям, но и текущим личным обстоятельствам пациента [18]. Следует отметить, что понятие излишне интенсивного лечения (overtreatment) сахарного диабета в разных исследованиях различалось, что может вводить в заблуждение. Необходимо разработать стандартизированное определение, основанное на индивидуальном риске гипогликемии и/или ее осложнений, чтобы внести ясность и углубить понимание этой области [19].

Ретроспективный анализ реальных данных показывает, что добавление арГПП-1 в терапию пациентов с СД2, находящихся на ББИТ, может представлять собой эффективную стратегию для упрощения терапии и улучшения гликемического контроля, о чем свидетельствует увеличение доли пациентов, достигающих целевого уровня HbA1c, несмотря на снижение общей суточной дозы инсулина вследствие отмены прандиального инсулина [20].

В обновленных стандартах Американской диабетической ассоциации появилась рекомендация о том, что ФК арГПП-1 и БИ дают возможность упростить лечение, поскольку их применение требует меньшего количества инъекций по сравнению с режимами базал+ или ББИТ. В настоящее время доступны два варианта ФК на основе базального инсулина/арГПП-1: иГларЛикси (инсулин гларгин 100 ЕД/мл плюс ликсисенатид) и иДегЛира (инсулин деглудек 100 ЕД/мл плюс лираглутид).

В многоцентровом обсервационном исследовании, проведенном в специализированных больничных центрах Хорватии, изучалась возможность упрощения сахароснижающей терапии при переводе с различных схем ИТ на терапию одной из двух ФК арГПП-1 и БИ. Согласно полученным результатам перевод с ББИТ и готовых смесей на иГларЛикси или иДегЛира не приводил к ухудшению гликемического контроля, но при этом количество пациентов с эпизодами гипогликемии снизилось с 24% до 7% после перевода на ФК ($p < 0.001$) [21].

Упростить лечение можно также с помощью готовых смесей инсулинов. Эти комбинированные препараты инсулинов короткого действия с инсулинами промежуточного или длительного действия обладают безопасностью и эффективностью, сопоставимыми с базально-болюсной схемой, но при этом требуют меньшего количества инъекций и, следовательно, отличаются меньшей сложностью. Однако у значительной части пациентов с недостаточно контролируемым СД2 наблюдается низкий уровень достижения оптимального гликемического контроля на фоне терапии готовыми смесями [22, 23]. Терапия этими препаратами инсулина также сопровождается повышенным риском увеличения массы тела и гипогликемии по сравнению с другими стратегиями, такими как ФК арГПП-1 и БИ [24], и, видимо, по этой причине пациенты часто не получают преимуществ при переходе на готовые смеси с других схем инсулинотерапии [25–27].

Таким образом, существующие клинические рекомендации должны быть дополнены четкими и конкретными рекомендациями по деинтенсификации сахароснижающей терапии, с определением клинических ситуаций, в которых упрощение было бы уместным. [13]

Деинтенсификация лечения требует пациентоцентричного подхода и является трудоемким процессом, требующим внимания. Необходимо провести беседу с пациентом, объяснив ему преимущества и недостатки менее жестких целей гликемического контроля, а также договориться о совместно согласованном целевом уровне гликемии.

В клинической практике возможность упрощения терапии должна рассматриваться в контексте персонализированного подхода с принятием решения совместно с пациентом. Следует, кроме того, оценивать когнитивные способности и эмоциональное состояние пациента, а также общий уровень качества жизни, бремя лечения и удовлетворенность текущим планом лечения. После изменения терапии встречи для оценки результата и пересмотра целей лечения должны проводиться на регулярной основе [28].

Заключение

Использование большого количества лекарственных препаратов, обычно необходимых для достижения интенсивного гликемического контроля, подвергает пациента повышенному риску развития нежелательных явлений, гипогликемии и лекарственных взаимодействий, а также ухудшает приверженность ко всем видам терапии и снижает качество жизни. Возможность корректировать сахароснижающую терапию в «двустороннем» порядке, как увеличивая, так и снижая интенсивность схемы лечения, позволяет максимально полно реализовать персонализированный подход в управлении сахарным диабетом 2 типа и снизить бремя терапии для пациентов.

Литература/References

1. Kim MJ, Fritschi C. Relationships between cognitive impairment and self-management in older adults with type 2 diabetes: an integrative review. Res Gerontol Nurs. 2021;14(2):104–12
2. Gonzalez JS, Tanenbaum ML, Commissariat PV. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: implications for research and practice. Am Psychol. 2016;71(7):539–551
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S244–S257. https://doi.org/10.2337/dc24-S013
4. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. Patient Prefer Adherence. 2016; 10:1299–1307
5. Holman RR, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2007;357(17):1716–1730
6. Munshi MN, et al. Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemia. JAMA Intern Med. 2016;176(7):1023–1025
7. Taybani Z, et al. Simplifying complex insulin regimens while preserving good glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Ther. 2019;10(5):1869–1878
8. Oktora MP, et al. Rates, determinants and success of implementing deprescribing in people with type 2 diabetes: a scoping review. Diabet Med. 2021;38(2): e14408
9. Seidu S, et al. Deintensification in older patients with type 2 diabetes: a systematic review of approaches, rates and outcomes. Diabetes Obes Metab. 2019;21(7):1668–1679
10. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Deintensification of hypoglycaemic medications-use of a systematic review approach to highlight safety concerns in older people with type 2 diabetes. J Diabetes Complicat. 2018;32(4):444–450
11. McAlister FA, Youngson E, Eurich DT. Treatment deintensification is uncommon in adults with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10(4): e003514
12. Cristina García-Ulloa A, Jaime-Casas S, Rosado-Lozoya J, et al. De-escalating treatment indications for patients who achieve metabolic goals. Diabetes Res Clin Pract. 2024; 208:111096. doi:10.1016/j.diabres. 2024.111096
13. Jude EB, Malecki MT, Gomez Huelgas R, et al. Expert Panel Guidance and Narrative Review of Treatment Simplification of Complex Insulin Regimens to Improve Outcomes in Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2022;13(4):619–634. doi:10.1007/s13300-022-01222-2
14. Ducat L, Philipson LH, Anderson BJ. The mental health comorbidities of diabetes. JAMA. 2014;312(7):691–692
15. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 11-й выпуск – М.; 2023.
16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of revisions: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care 2024;47(Suppl. 1): S5–S10. https://doi.org/10.2337/dc24-SREV
17. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia versus overtreatment in glycaemic management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):266–268
18. Ruissen MM, et al. Making diabetes care fit – are we making progress? Front Clin Diabetes Healthc. 2021 doi: 10.3389/fcdhc.2021.658817
19. Christiaens A, Henrard S, Boland B, Sinclair AJ. Overtreatment of older people with type 2 diabetes-a high impact frequent occurrence in need of a new definition. Diabet Med. 2023;40(2): e14994. doi:10.1111/dme.14994
20. Falcetta P, Nicoli F, Citro F, et al. De-intensification of basal-bolus insulin regimen after initiation of a GLP-1 RA improves glycaemic control and promotes weight loss in subjects with type 2 diabetes. Acta Diabetol. 2023;60(1):53–60. doi:10.1007/s00592-022-01974-0
21. Bilic-Curcic I, et al. Comparative efficacy and safety of two fixed ratio combinations in type 2 diabetes mellitus patients previously poorly controlled on different insulin regimens: a multi-centric observational study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(8):2782–2793. doi:10.26355/eurrev_202204_28608
22. Kalra S, et al. Expert opinion: patient selection for premixed insulin formulations in diabetes care. Diabetes Ther. 2018;9(6):2185–2199
23. Giugliano D, et al. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrine. 2016;51(3):417–428
24. Gomez-Peralta F, et al. Titratable fixed-ratio combination of basal insulin plus a glucagon-like peptide-1 receptor agonist: a novel, simplified alternative to premix insulin for type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2021;23(7):1445–52
25. Mehta R, et al. Practical use of insulin degludec/insulin aspart in a multinational setting: beyond the guidelines. Diabetes Obes Metab. 2020;22(11):1961–1975
26. Men P, et al. Comparison of lixisenatide in combination with basal insulin vs other insulin regimens for the treatment of patients with type 2 diabetes inadequately controlled by basal insulin: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Diabetes Obes Metab. 2020;22(1):107–115
27. Rosenstock J, et al. Advancing therapy in suboptimally controlled basal insulin-treated type 2 diabetes: clinical outcomes with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in the SoliMix randomized controlled trial. Diabetes Care. 2021;44(10):2361–70
28. Hart HE, Ditzel K, Rutten GE, et al. De-Intensification Of Blood Glucose Lowering Medication In People Identified As Being Over-Treated: A Mixed Methods Study. Patient Prefer Adherence. 2019; 13:1775–1783. Published 2019 Oct 18. doi:10.2147/PPA.S208947

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Яновская Елена Александровна** – к.м.н., ассистент кафедры терапии имени профессора Е. Н. Дормидонтова Ярославского государственного медицинского университета. Врач-эндокринолог ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница». ORCID https://orcid.org/0000–0002–9296–4346, Spin 4218–5028. Email: lenayan2005@rambler.ru

Яновская Мария Ефимовна – к.м.н., заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница». ORCID: нет.

Калетник Елена Игоревна – клинический ординатор ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Автор, ответственный за переписку: lenayan2005@rambler.ru

Рукопись получена 12.03.2024. **Рецензия получена** 11.04.2024. **Принята к публикации** 18.04.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

*Elena A. Yanovskaya – Can. Sci. (Med.) Assistant of the Department of Therapy named after Professor E.N. Dormidontov, Yaroslavl State Medical University. Endocrinologist of the State Medical Institution of the Yaroslavl region "Regional Clinical Hospital ".ORCID https://orcid.org/0000–0002–9296–4346, Spin 4218–5028. Email: lenayan2005@rambler.ru

Mariya E. Yanovskaya – Can. Sci. (Med.) Head of the Endocrinology Department of the Yaroslavl Regional State Medical Institution "Regional Clinical Hospital". ORCID – none.

Elena I. Kaletnik – clinical resident of Endocrinology Research Centre, ORCID – none.

*Corresponding author: lenayan2005@rambler.ru

Received: 12.03.2024. **Revision Received:** 11.04.2024. **Accepted:** 18.04.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-16
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Кардио-рено-метаболическое здоровье: обсуждаем рекомендации Американской кардиологической ассоциации

Измайлова М.Я., Демидова Т.Ю., Валентович В.В.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

В последние годы все больше подчеркивается значимость концепции кардио-рено-метаболического здоровья (КРМЗ), отражающего тесную патогенетическую и клиническую взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), почечной дисфункции и метаболического здоровья в целом. ССЗ, заболевания почек и сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) являются ключевыми причинами высокой инвалидизации и смертности во всем мире, в связи с чем обуславливают тяжелое экономическое бремя на системы здравоохранения всех стран. Понимание основных принципов выявления и коррекции общих факторов риска позволяет определить основные стратегии, направленные на повышение качества и продолжительности жизни пациентов. Американская кардиологическая ассоциация в 2023 году представила обновленные рекомендации по вопросам сердечно-сосудистого, почечного и метаболического здоровья, в котором описаны подходы к определению, принципам стадирования, стратегии профилактики, а также алгоритмы лечения кардио-рено-метаболического синдрома (КРМС). В настоящем обзоре представлены ключевые положения по управлению КРМС, предложенные в указанных клинических рекомендациях.

Ключевые слова: кардио-рено-метаболический синдром, хроническая болезнь почек, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Измайлова М.Я., Демидова Т.Ю., Валентович В.В. Кардио-рено-метаболическое здоровье: обсуждаем рекомендации Американской кардиологической ассоциации. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 2(5): 35–45. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-16

Cardio-reno-Metabolic health: discussing the recommendations of the American Heart Association

Izmaylova M.Y., Demidova T.Yu., Valentovich V.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

In recent years, the importance of the concept of cardio-reno-metabolic health (CRMH) has been increasingly emphasized, reflecting the close pathogenetic and clinical relationship of cardiovascular diseases (CVD), renal dysfunction and metabolic health in general. CVD, kidney disease and type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes) are the key causes of high disability and mortality worldwide, and therefore cause a heavy economic burden on the health systems of all countries. Understanding the basic principles of identifying and correcting common risk factors makes it possible to identify the main strategies aimed at improving the quality and life expectancy of patients. In 2023, the American Heart Association presented updated recommendations on cardiovascular, renal and metabolic health, which describes approaches to the definition, principles of staging, prevention strategies, as well as algorithms for the treatment of cardio-reno-metabolic syndrome (CRMS). This review presents the key provisions on the management of CRMS proposed in these clinical recommendations.

Keywords: cardio-reno-metabolic syndrome, chronic kidney disease, atherosclerotic cardiovascular diseases, heart failure.

For citation: Izmaylova M.Y., Demidova T.Yu., Valentovich V.V. Cardio-reno-Metabolic health: discussing the recommendations of the American Heart Association. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 2(5): 35–45. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-16

Введение

Кардио-рено-метаболическое здоровье (КРМЗ) является относительно новым междисциплинарным понятием, отражающим взаимосвязь метаболических факторов риска, заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы, оказывающих серьезное влияние на заболеваемость и смертность населения [1]. По данным регистра NHANES III, сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к повышению вероятности развития хронической болезни почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин в 3,7 раза. А при повышении артериального давления (АД) в пределах 130–139/85–89 мм рт. ст. вероятность появления микроальбуминурии (МАУ) увеличивается в 2,13 раза в сравнении с пациентами с нормальными значениями АД [2]. При этом одним из важнейших факторов риска, определяющих высокую частоту как сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и ХБП, является сахарный диабет 2 типа (СД2). Недостаточный кон-

троль каждого из компонентов кардио-рено-метаболического континуума приводит к мультисистемным последствиям, наиболее значимыми из которых являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сердечно-сосудистая смертность (ССС). Одновременно с этим увеличиваются терапевтические возможности, благоприятно влияющие на метаболические факторы риска, функцию почек или сердечно-сосудистую систему. В связи с чем международными профессиональными сообществами подчеркивается необходимость четкого определения понятия КРМЗ, принципов стадирования, прогнозирования исходов и целостного подхода к лечению пациентов с КРМС. Внедрение единых стратегий управления данным синдромом позволит улучшить эффективность применяемых на сегодняшний день методов лечения коморбидных пациентов.

В клинических рекомендациях Американской кардиологической ассоциации по управлению КРМЗ представлено 10 основных положений, связанных с КРМЗ, которые будут рассмотрены далее.

1) **Определение КРМС**

Кардио-рено-метаболический синдром – это системное расстройство, характеризующееся патофизиологической взаимосвязью между метаболическими факторами риска (ожирение, СД 2 типа, ХБП и заболеваниями сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность (СН), фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт и заболевания периферических артерий), приводящее к полиорганной дисфункции и высокой частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [1]. КРМС затрагивает как лиц, подверженных риску развития ССЗ из-за наличия метаболических нарушений, ХБП или обоих этих факторов, так и лиц с уже имеющимся ССЗ. При этом подчеркивается, что на повышение распространенности КРМС и возникновение его осложнений влияют политическая и экономическая обстановка, а также условия окружающей среды, формирующие образ жизни населения [3].

2) **Принципы стадирования КРМС**

Отмечается, что КРМС является прогрессирующим состоянием, которое часто начинается в достаточно раннем возрасте под воздействием биологических, социальных факторов или факторов окружающей среды, приводящих к накоплению избыточной жировой ткани с последующим развитием системного воспаления, окислительного стресса и инсулинорезистентности (ИР) [4]. В связи с чем очень важно выявлять признаки КРМС на ранних стадиях для проведения профилактических мероприятий.

Алгоритм стадирования КРМС, отражающий патофизиологические аспекты, степень риска и возможности профилактики и оптимизации медицинской помощи, представлен на рис. 1:

Ниже описаны предложенные принципы стадирования КРМС, которые позволяют дифференцировать подходы к контролю основных факторов риска.

Стадия 0: отсутствие факторов риска КРМС

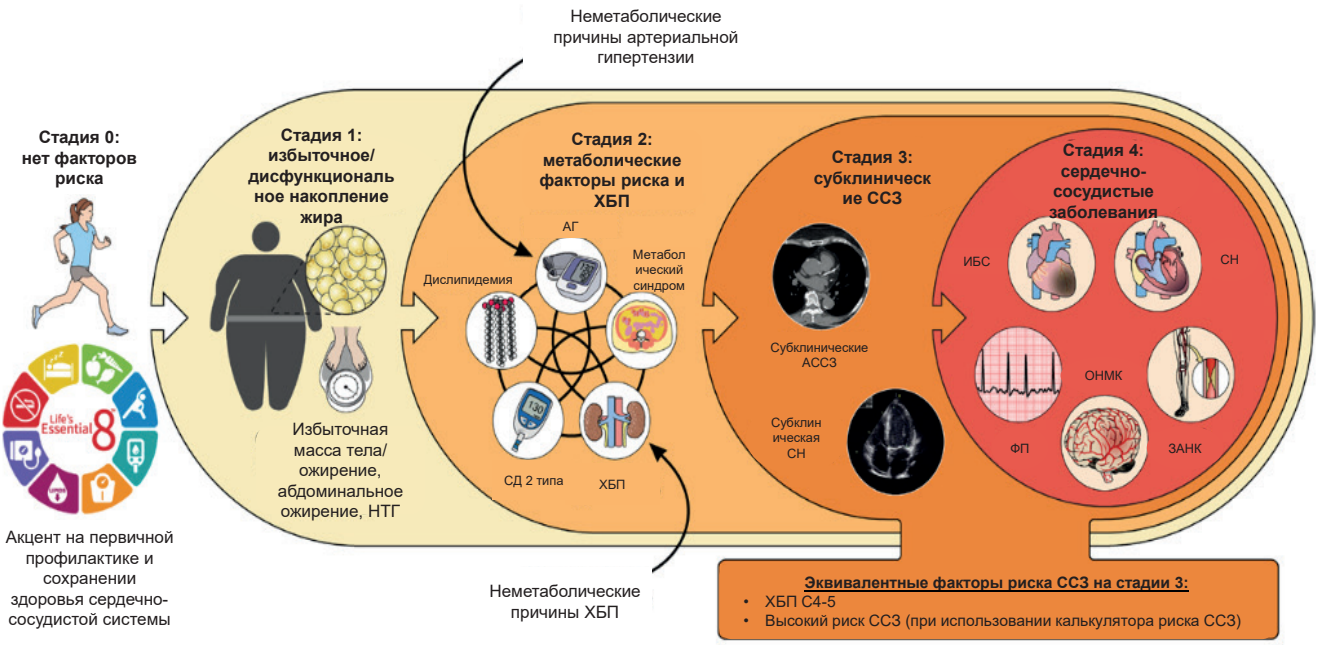


Рисунок 1. Принципы стадирования кардио-рено-метаболического синдрома. Адаптировано из [1]

Предполагается, что стадия 0 преимущественно характерна для молодых пациентов в отсутствии факторов риска КРМС при нормальном ИМТ и окружности талии, а также нормогликемии, нормотензии, нормальном липидном профиле и отсутствии признаков ХБП или субклинических или клинических ССЗ. Таким образом, стадия 0 определяет отсутствие у пациентов компонентов КРМС в настоящее время.

Стадия 1: избыточное или дисфункциональное накопление жировой ткани

Стадия 1 характеризуется наличием избыточной массы тела (ИМТ ⩾25 кг/м^2), абдоминального ожи-

рения (окружность талии ⩾88 см у женщин и ⩾102 см у мужчин) или эктопической жировой ткани (клинически проявляющейся, преимущественно, нарушением толерантности к глюкозе) без наличия других метаболических факторов риска или ХБП. Для азиатской популяции применяются более низкие антропометрические значения (ИМТ ⩾23 кг/м^2 и окружность талии ⩾80 см у женщин или ⩾90 см у мужчин). Патогенетически большинство факторов риска КРМС связаны с накоплением эктопической жировой ткани в печени, миокарде, скелетных мышцах, поджелудочной железе или почках с дальнейшим развитием ИР, системного воспаления и окислительного стресса, способствующих развитию метаболических факторов риска и ХБП [5]. В эту группу также включены женщины с гестационным диабетом в анамнезе, которые подвержены значительному риску развития СД 2 типа. Соответственно, в данной группе пациентов уже на текущей стадии целесообразно внедрение вмешательств, направленных на коррекцию ранних метаболических факторов риска.

Стадия 2: метаболические факторы риска и ХБП

Для стадии 2 характерно наличие метаболических факторов риска (гипертриглицеридемия, артериальной гипертензии (АГ), метаболического синдрома, СД 2 типа), ХБП умеренного или высокого риска или совокупность этих факторов [6]. ХБП определяется снижением скорости клубочковой фильтрации или альбуминурией, которые сохраняются в течение ⩾3 месяцев [7]. Стоит отметить, что ХБП в рамках КРМС чаще всего развивается вторично по отношению к метаболическим факторам риска (АГ и СД 2 типа). Метаболический синдром ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, системным воспалением и протромботическими изменениями, что определяет потенциальный неблагоприятный прогноз сосудистых нарушений.

Стадия 3: субклинические сердечно-сосудистые заболевания

Стадия 3 является более тяжелой, включает в себя субклинические формы ССЗ у лиц с избыточным или дисфункциональным депонированием жировой ткани, метаболическими факторами риска или ХБП. Критериями субклинических ССЗ являются маркеры атеросклероза (чаще всего кальциноз коронарных артерий по данным КТ, необструктивная коронарная болезнь сердца по данным коронароангиографии или субклинические поражения периферических артерий), СН (повышение сердечных биомаркеров, например, BNP, NT-proBNP, высокочувствительных тропонинов) или дисфункция кардиоваскулярной системы, определяемая при помощи визуализирующих методик при отсутствии сопутствующих клинических симптомов. Установлено, что наличие субклинических ССЗ ассоциируется с увеличением абсолютного риска дальнейшего развития ССЗ и ССС [8].

Стадия 4: сердечно-сосудистые заболевания при КРМС с или без почечной недостаточности

Стадия 4 характеризуется наличием ССЗ у лиц с избыточной или эктопической жировой тканью/ другими метаболическими факторами риска/ ХБП и разделяется на стадию 4А (лица без почечной недостаточности) и 4Б (наличие почечной недостаточности). Данное разделение обусловлено изменением алгоритмов управления компонентами КРМС у лиц с почечной недостаточностью. Оценка ХБП умеренного, высокого и очень высокого риска проводится с использованием шкалы KDIGO (рис. 2), включающей показатели скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии [9].

3) **Скрининг КРМС**

Активный скрининг населения позволяет выявить пациентов на доклинической стадии для проведения профилактических мероприятий с целью отсрочки или предотвращения развития клинически значимых ССЗ и почечной недостаточности.

К сопутствующим факторам, повышающим риск развития ССЗ и ХБП, относят:

- этническую принадлежность к группам высокого риска (лица южно-азиатского происхождения и лица с низким социально-экономическим статусом);
- отягощенный семейный анамнез по СД 2 типа или почечной недостаточности;
- нарушения сна (например, обструктивное апноэ сна);
- психические расстройства (например, депрессия);
- хронические воспалительные заболевания, повышенный уровень С-реактивного белка (⩾2.0 мг/л);
- гендерные особенности: ранняя менопауза (до 40 лет), синдром поликистозных яичников, осложнения беременности (например, гестационная артериальная гипертензия, преждевременные роды и др.), эректильная дисфункция;
- неблагоприятные социально-экономические детерминанты здоровья.

Особенности скрининга пациентов до 21 года

Воздействие факторов риска ССЗ начинается еще на этапе внутриутробного развития плода и продолжается на протяжении всей жизни. Влияние таких факторов, как материнское ожирение и АГ, влияет на кардиометаболические факторы риска у потомства через процесс геномного импринтинга. Увеличение калорийности питания, снижение физической активности, обусловленные социальными факторами, привели к растущей распространенности ожирения и связанных с ним кардиометаболических факторов риска среди детей и подростков.

С учетом такой тенденции к увеличению распространенности ожирения в детском возрасте Американская академия педиатрии (American Academy of

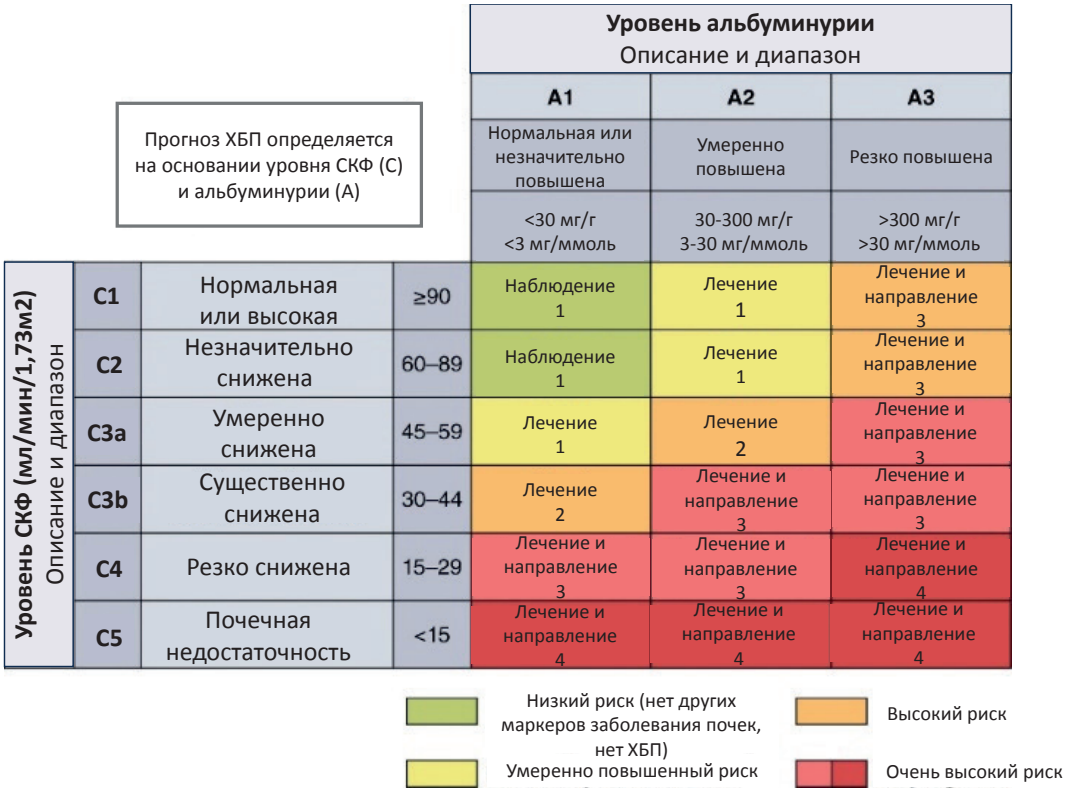


Рисунок 2. Оценка риска хронической болезни почек

Pediatrics) предлагает принципы контроля метаболических факторов риска в данной когорте пациентов [10]:

- ежегодный скрининг на предмет избыточной массы тела и ожирения с учетом пола и возраста;
- измерение артериального давления (АД) на каждом визите в клинику, начиная с 3 лет;
- анализ липидного спектра в возрасте от 9 до 11 лет, а также в возрасте от 17 до 21 года;
- ежегодная оценка психического и поведенческого здоровья.

Скрининг рекомендуется начинать с 2-летнего возраста, если семейный анамнез позволяет предположить наличие ранних ССЗ или первичной гиперхолестеринемии.

Дополнительно следует проводить оценку нарушения толерантности к глюкозе (по уровню глюкозы натощак, пероральному глюкозотолерантному тесту или HbA1c), определять уровень АЛТ у лиц с избыточной массой тела или ожирением, находящихся в группе повышенного риска развития СД 2 типа или жирового гепатоза. При нормальных показателях целесообразен контроль каждые 2–3 года для всех детей с ожирением или избыточной массой тела при наличии дополнительных факторов риска (семейный анамнез ожирения, АГ, дислипидемии).

Скрининг пациентов старше 21 года включает:

- скрининг социальных детерминант здоровья;
- ежегодное измерение окружности талии и оценка ИМТ;
- скрининг компонентов метаболического синдрома (АД, липидного профиля и гипергликемии) ежегодно у пациентов на стадии 2, каждые 2–3 года на стадии 1 или у женщин с гестационным диабетом в анамнезе, каждые 3–5 лет у пациентов на стадии 0. Для определения гипергликемии проводится оценка глюкозы плазмы натощак или HbA1c;
- скрининг прогрессирующего фиброза печени каждые 1–2 года для лиц с СД, предиабетом или ⩾2 метаболическими факторами риска с использованием индекса FIB-4 [11];
- оценка соотношения альбумин\креатинин и креатинин\цистатин С в разовой порции мочи ежегодно при стадии 2, чаще при стадиях 3 и 4;
- оценка коронарного кальциноза у лиц с промежуточным 10-летним риском атеросклеротических ССЗ (АССЗ);
- скрининг СН с помощью эхокардиографии и/или сердечных биомаркеров.

4) **Прогнозирование исходов**

Важность прогнозирования неблагоприятных исходов (АССЗ, СН и ХБП)

Инструменты мультипараметрического прогнозирования риска остаются краеугольным камнем стратегий профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) на протяжении более двух последних десятилетий. В то же время, на сегодняшний день профилактика, основанная на оценке риска, применяется в основном в отношении АССЗ и широко не используется в клинической практике в отношении других исходов, таких как СН

и ХБП. Идеальная формула прогнозирования риска ССЗ должна быть получена и проверена на выборке, точно отражающей современную популяцию с учетом возрастного диапазона, расового, этнического, социально-экономического и географического разнообразия. Кроме того, желательно иметь возможность интегрировать полученные сведения в электронные медицинские записи. Это позволит более точно оценить общий риск, оптимально информировать врачей и пациентов, а также определить спектр профилактических мероприятий.

5) Предлагается использование **стратегий организации медицинской помощи**, которые базируются на стоимости и объеме необходимых услуг, позволяющих улучшить командную работу между специалистами разных профилей при лечении пациентов с КРМС.

6) **Скрининг социальных детерминант здоровья (СДЗ).**

Социальные детерминанты здоровья, или экономические, социальные, экологические и психосоциальные факторы, имеют значительное влияние на здоровье пациентов с КРМС. Кроме того, неблагоприятные СДЗ способны оказывать влияние на физическую активность, питание, риски развития ожирения и диабета на уровне как отдельного индивида, так и населения в целом, повышая частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Предложено множество инструментов скрининга для оценки финансовых трудностей (нехватка продовольствия, отсутствие жилья, доступность транспорта, качество коммунальных услуг, доступ к медицинской помощи), образования, личной безопасности, внедрение которых позволит улучшить качество жизни пациентов, а следовательно, и уровень здоровья населения.

7) **Модификация образа жизни** с целью снижения массы тела остается важнейшим инструментом для предотвращения прогрессирования КРМС. Коррекция питания и расширение физической активности, независимо от используемых фармакологических агентов, должны оставаться основой ведения пациентов группы высокого кардиометаболического риска.

8) На сегодняшний день существует широкий спектр **лечебных мероприятий**, обладающих благоприятными эффектами на метаболические факторы риска, функцию почек и сердечно-сосудистую систему. Большое внимание уделяется современным препаратам с плейотропными возможностями.

- *Ингибиторы натрий-глюкозы-котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2)*, первоначально разработанные как сахароснижающие препараты, сейчас известны своими нефро- и кардиопротективными эффектами (отмечено снижение числа госпитализации по поводу СН и снижение ССС). иНГЛТ-2 являются приоритетными для пациентов с СД 2 типа и ХБП, СН или высоким риском ее развития [12].
- *Агонисты рецепторов глюкагона-подобного пептида 1 типа (аГПП-1)* не только снижают ИР тканей и улучшают гликемический профиль, но также способствуют снижению массы тела и ССС [13]. аГПП-1 являются препаратами выбора у пациентов с неконтролируемой гипергликемией (HbA1c ⩾9%), находящихся на терапии высокими дозами инсулина или с ИМТ ⩾35 кг/м^2.

9) Отдельное внимание уделяется определению **отношения альбумин/креатинин в разовой порции мочи**, помимо оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ), у пациентов с ХБП, СД, АГ и метаболическим синдромом с целью более полной оценки стадии ХБП и риска ССЗ. При наличии ХБП рекомендовано применение нефро- и кардиопротективных препаратов (например, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента(иАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотенезина II (БРА II), иНГЛТ-2, нестероидного селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов (Финеренон)).

10) Последнее положение настоящих рекомендаций посвящено принципам целостного **улучшения здоровья населения** с точки зрения КРМЗ, основанного на повышении уровня информированности, инвестирования в исследования, систематической оценке и решении проблемы неблагоприятных СДЗ, борьбе с ожирением, доступности многопрофильных команд специалистов, расширении доступа к фармакотерапии, применении проверенных стратегий медицинской помощи, развитии партнерских отношений с целью достижения оптимального состояния здоровья сердечно-сосудистой системы в различных группах населения.

Профилактика и управление КРМС

Наиболее эффективной стратегией управления КРМЗ, обеспечивающей как многофакторное терапевтическое воздействие, так и более высокую приверженность пациентов, является междисциплинарный подход к оказанию помощи таким пациентам. При этом в зависимости от тяжести и ассоциированных рисков пациенты своевременно должны направляться к смежным специалистам для обеспечения целостного управления КРМЗ и оптимизации методов лечения. Принципы ведения пациентов предложено дифференцировать в зависимости от стадии КРМЗ. Так, начиная с самых ранних стадий рекомендовано внедрение общепринятых мер профилактики метаболического синдрома, соблюдение принципов здорового образа жизни, а на более продвинутых клинических стадиях предлагается внедрение современных органопротективных фармакологических агентов. Более подробно предложенные в последних рекомендациях Американской кардиологической ассоциации принципы профилактики и лечения КРМС в зависимости от стадии КРМЗ представлены ниже.

Стадия 0: отсутствие факторов риска КРМС

На данной стадии рекомендуется поддержание нормальных антропометрических значений, нормогликемии, нормотензии и нормальных параметров липидного профиля, направленных на минимизацию риска развития ХБП или ССЗ. Конструкция Life's Essential 8 (включает 8 основных показателей: диета, физическая активность, курение, ИМТ, глюкоза крови натощак, общий холестерин и АД, здоровый сон) от Американской ассоциации сердца [14] предоставляет целостную стратегию для достижения и поддержания сердечно-сосудистого благополучия в популяции. При этом борьба с ожирением является основным аспектом в профилактике КРМС из-за его роли в развитии СД 2 типа, АГ и дислипидемии.

Подчеркивается также, что для поддержания здорового образа жизни и предотвращения развития факторов риска КРМС с возрастом, необходимо оптимизировать материнское здоровье (даже до наступления беременности) для снижения вероятности развития КРМС у потомства, внедрить рекомендации по здоровому образу жизни и использовать ресурсы для предотвращения развития факторов риска КРМС у молодых пациентов.

Подходы к управлению КРМС на стадиях 1–3 представлены на рис. 3

Стадия 1: избыточное или дисфункциональное накопление жировой ткани

Для предотвращения развития метаболических расстройств необходима борьба с избыточным или эктопическим накоплением жировой ткани (рис. 3). Рекомендуется проводить измерение ИМТ и окружности талии для выявления лиц с абдоминальным ожирением. Кроме того, среди пациентов с предиабетом мероприятия по снижению массы тела и коррекции образа жизни должны проводиться независимо от ИМТ.

Необходимы пациентоориентированные стратегии, направленные на снижение массы тела не менее чем на 5%. Фармакотерапия и бариатрическая хирургия являются дополнительными методами лечения ожирения для лиц с ИМТ ⩾30 и 40 кг/м^2, соответственно, которые не могут достичь целей по снижению веса с помощью коррекции образа жизни. Для лиц с НТГ, несмотря на коррекцию образа жизни, можно рассмотреть также применение метформина для предотвращения развития СД 2 типа.

Стадия 2: метаболические факторы риска и заболевания почек

На этой стадии основной фокус внимания направлен на коррекцию имеющихся метаболических факторов риска и ХБП для предотвращения развития ССЗ. Причем имеет значение воздействие как на явные, так и на не диагностируемые компоненты метаболического синдрома, такие как системное воспаление, гиперкоагуляция, эндоктелиальная дисфункция. Оптимальное снижение сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме включает изменение образа жизни с последующей таргетной фармакотерапией для контроля артериального давления, гликемии и уровня липидов. Целевые параметры контроля гликемии и АД для большинства пациентов составляют: HbA1c <7%, АД <130/80 мм рт. ст.

Метаболический синдром, гипертриглицеридемия и артериальная гипертензия

Оптимальное снижение сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме включает изменение образа жизни и фармакотерапию АГ, гипергликемии и дислипидемии. Отдельно подчеркивается, что гипертриглицеридемия, характерная для пациентов с КРМС, самостоятельно увеличивает риск ССЗ и требует коррекции образа жизни и терапии статинами в качестве первой линии терапии. У лиц с уровнем триглицеридов ⩾2,3 ммоль/л рекомендуется использование фенофибрата, при этом предпочтение отдается комбинированной терапии (статины и фенофибрат) с целью сокращения числа побочных эффектов. Для лиц с уровнем триглицеридов от 1,7 до 2,3 ммоль/л при наличии СД 2 типа и дополнительных факторов риска можно рассмотреть применение икосапентилового этила (очищенная форма эйкозапентаеновой кислоты) для снижения риска ССЗ.

Управление АГ должно включать коррекцию образа жизни, сбалансированную диету с низким содержанием натрия, а также применением фармакотерапии [15]. Оптимальным является артериальное давление <130/80 мм рт. ст. как у лиц с диабетом, так и без него. Применение иАПФ/БРАII необходимо для коррекции АГ у пациентов с диабетом и альбуминурией для дополнительной защиты функции почек.

Сахарный диабет 2 типа

Подходы к профилактике ССЗ у пациентов с СД 2 типа включают изменение образа жизни, достижение целевых параметров гликемического контроля, АД и уровня холестерина, а также использование препаратов, снижающих риск ССЗ, включая сахароснижающие, гиполипидемические и антиагрегантные препараты. Управление стрессом, здоровый сон и отказ от курения являются дополнительными компонентами снижение сердечно-сосудистых рисков. Поскольку большинство пациентов с СД 2 типа входят в группу высокого или очень высокого ССР, в большинстве случаев рекомендуется умеренно- или высокоинтенсивная терапия статинами, с учетом возможной комбинации с эзетимибом с целью снижения уровня ЛПНП на ⩾50%. Среди сахароснижающих препаратов особого внимания заслуживают иНГЛТ-2 и аГПП-1. Использование иНГЛТ-2 или аГПП-1 рекомендуется для снижения риска ССЗ у лиц с высоким прогнозируемым риском. иНГЛТ-2 могут быть приоритетными для пациентов с ХБП, учитывая их защитное влияние на прогрессирование почечной

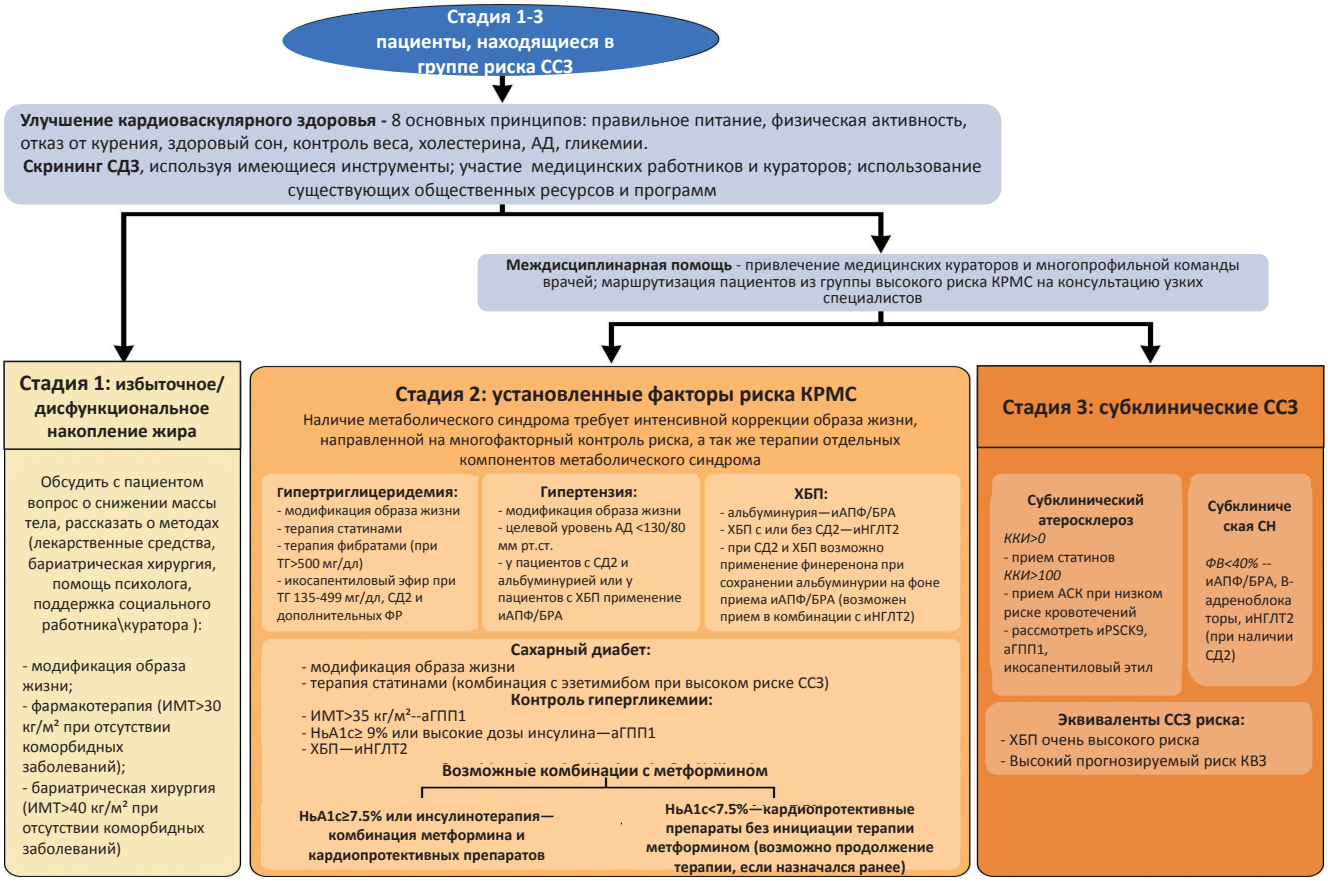


Рисунок 3. Подходы к управлению стадии 1–3 кардио-рено-метаболического синдрома

дисфункции, госпитализации по поводу ХСН и серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события. аГПП-1 рассматриваются в качестве приоритетных для людей с ожирением 2 степени или выше (ИМТ ⩾35 кг/м 2), HbA1c ⩾9% или при использовании высоких доз инсулина. Это связано с их влиянием на вес, резистентность к инсулину и снижение основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Пациентам с HbA1c ⩾7,5% для достижения целевых показателей гликемии с минимальными побочными эффектами рекомендовано назначение комбинации метформина с иНГЛТ-2 или аГПП-1 [16].

Хроническая болезнь почек

Ключевым фактором терапии ХБП остается устранение традиционных коморбидных факторов риска ССЗ. Известно, что снижение СКФ до 15–29 мл/мин/1,73 м² (ХБП С4) сокращает продолжительность жизни более чем на 20 лет. Кроме того, подчеркивается, что микроальбуминурия является значимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако частота ее определения остается крайне низкой в клинической практике. При этом как СД, так и ХБП по отдельности ассоциированы с высоким 10-летним уровнем смертности (соответственно, 7,7% и 11,5%), а их сочетание связано с синергически более высоким 10-летним коэффициентом смертности (31,1%) [17].

Препаратами первой линии в лечении АГ у лиц с сопутствующей протеинурией являются иАПФ/БРАII. Применение иНГЛТ-2 следует рассмотреть у всех пациентов с ХБП, независимо от наличия СД 2 типа, для защиты функции почек и снижения сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализации по поводу СН. При инициации иНГЛТ-2 следует учитывать разрешенный уровень рСКФ согласно инструкции по применению препарата. У пациентов с диабетической нефропатией и протеинурией к терапии иАПФ/БРАII может быть добавлен нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов финеренон для снижения неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий [18]. Финеренон может быть добавлен к терапии иНГЛТ-2 у пациентов с рСКФ >25 мл/мин/1,73 м² и содержанием калия <5 ммоль/л, хотя окончательные данные об одновременном применении этих препаратов еще не получены. А для управления гиперлипидемией должна назначаться терапия статинами и эзетимибом для первичной профилактики ССЗ у пациентов с ХБП [19].

Стадия 3: субклинические ССЗ, эквивалентные факторы риска ССЗ или очень высокий риск ХБП

С целью предотвращения возникновения ССЗ и почечной недостаточности рекомендована интенсификация профилактических мероприятий у лиц с субклиническими ССЗ, очень высоким риском ХБП или

высоким прогнозируемым риском ССЗ.

Субклинический атеросклероз

Наличие субклинического атеросклероза ассоциировано с увеличенным риском ССЗ и требует назначения терапии статинами высокой интенсивности. Помимо терапии статинами возможна инициация терапии ингибиторами PCSK9, икосапентиловым этилом, антиагрегантной и антигипертензивной терапии, а также терапии аГПП-1. Согласно рекомендациям от 2018 года Американской ассоциации сердца/Американского колледжа кардиологов, необходимо назначение статинов всем пациентам с СД в возрасте от 40 до 75 лет вне зависимости от выраженности коронарного кальциноза [20].

Субклиническая сердечная недостаточность

Субклиническая сердечная недостаточность – это изменение структуры или функции сердца, определяемое при проведении визуализирующих методов инструментальной диагностики или при повышении кардиальных биомаркеров (NT-proBNP, высокочувствительного кардиального тропонина). В дополнение к коррекции факторов риска ССЗ, рекомендуется применение иАПФ/БРАII и β-блокаторов для снижения прогрессирования СН и, возможно, снижения смертности. Использование иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа снижает частоту госпитализаций по поводу СН и кардиоваскулярную смертность [21]. Эти препараты должны быть использованы у пациентов с СД 2 типа и СН (стадия В).

Эквивалентные факторы риска ССЗ

Лица с очень высоким риском ХБП согласно шкале KDIGO или те, у кого высокий прогнозируемый риск КРМС, также включены в стадию 3. В подгруппе пациентов с СД 2 типа и высоким прогнозируемым риском ССЗ или с несколькими неконтролируемыми факторами риска, может быть рассмотрена комбинированная терапия иНГЛТ-2 и аГПП-1 для значительного снижения абсолютного риска возникновения кардиоваскулярных событий.

Стадия 4: кардиоваскулярные заболевания с почечной недостаточностью или без нее

У пациентов на стадии 4 КРМС рекомендована вторичная профилактика среди пациентов с ССЗ, метаболическими нарушениями и/или ХБП. У всех пациентов с ССЗ необходимо применение ацетилсалициловой кислоты или ингибиторов P2Y12 в дополнение к терапии статинами высокой интенсивности, с учетом дополнительных гиполипидемических агенов, таких как эзетимиб и ингибиторы PCSK9. Нестатиновые гиполипидемические препараты, такие как ингибиторы PCSK9, бемпедоевая кислота и инклисиран, должны быть рассмотрены у пациентов с непереносимостью статинов. Медикаментозная терапия ХСН, согласно существующим рекомендациям, базируется на 4 столпах: β-адреноблокаторы, иАПФ/БРАII / ингибиторы неприлизина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и иНГЛТ-2 для пациентов с ХСНсФВ.

Основные подходы к управлению на 4 стадии КРМС представлены на рис. 4.

Ожирение, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания

Избыточная масса тела/ожирение и сопутствующие заболевания требуют около половины триллиона долларов в год и 1,2 триллиона долларов ежегодных затрат, связанных с потерей трудоспособности. Однако самым значимым клиническим последствием повышенного риска ССЗ при КРМС является снижение продолжительности жизни. Ожирение 3 степени (ИМТ от 40 кг/м^2) связано со снижением медианы выживаемости на 8–10 лет. А наличие СД 2 типа сокращает продолжительность жизни на 13–14 лет.

На стадии 4 необходима ежегодная оценка ИМТ и окружности талии. Умеренное снижение массы тела (5–10%) улучшает контроль метаболических факторов риска у пациентов с ССЗ и качество жизни у пациентов с ХСН. Значительное снижение массы тела (>10%) потенциально улучшает прогноз сердечно-сосудистых исходов у лиц с существующим ССЗ.

Снижение массы тела должно происходить под контролем многопрофильной команды, при этом вспомогательные методы лечения ожирения, такие как фармакотерапия ожирения (для ИМТ ⩾27 кг/м^2) и бариатрическая хирургия (для ИМТ ⩾35 кг/м^2), способствуют дополнительному снижению веса и кардиометаболического риска. Фармакотерапия ожирения включает инкретиновые аналоги, поскольку они способствуют снижению массы тела и улучшают контроль метаболических факторов риска. Кроме того, предварительные отчеты клинического исследования SELECT («Семаглутид: влияние на сердечно-сосудистые заболевания и инсульты у пациентов с ожирением или избыточной массой тела») указывают на то, что высокие дозы аГПП-1 снижают риски сердечно-сосудистых событий у пациентов с ожирением и ХСН.

Выраженная гипертриглицеридемия (⩾5,6 ммоль/л) является показанием для назначения терапии статинами в сочетании с фенофибратом, а для умеренной гипертриглицеридемии (2,3–5,6 ммоль/л) следует рассмотреть использование икосопентилового этила. Контроль АГ (целевой уровень АД <130/80 мм рт. ст.) должен осуществляться при помощи поведенческих и фармакотерапевтических вмешательств. У лиц с ХБП или СД 2 типа препаратами выбора являются иАПФ/БРАII и стероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов при резистентной артериальной гипертензией.

Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания

Пациенты с СД 2 типа и АССЗ относятся к группе очень высокого ССР и требуют интенсифициро-

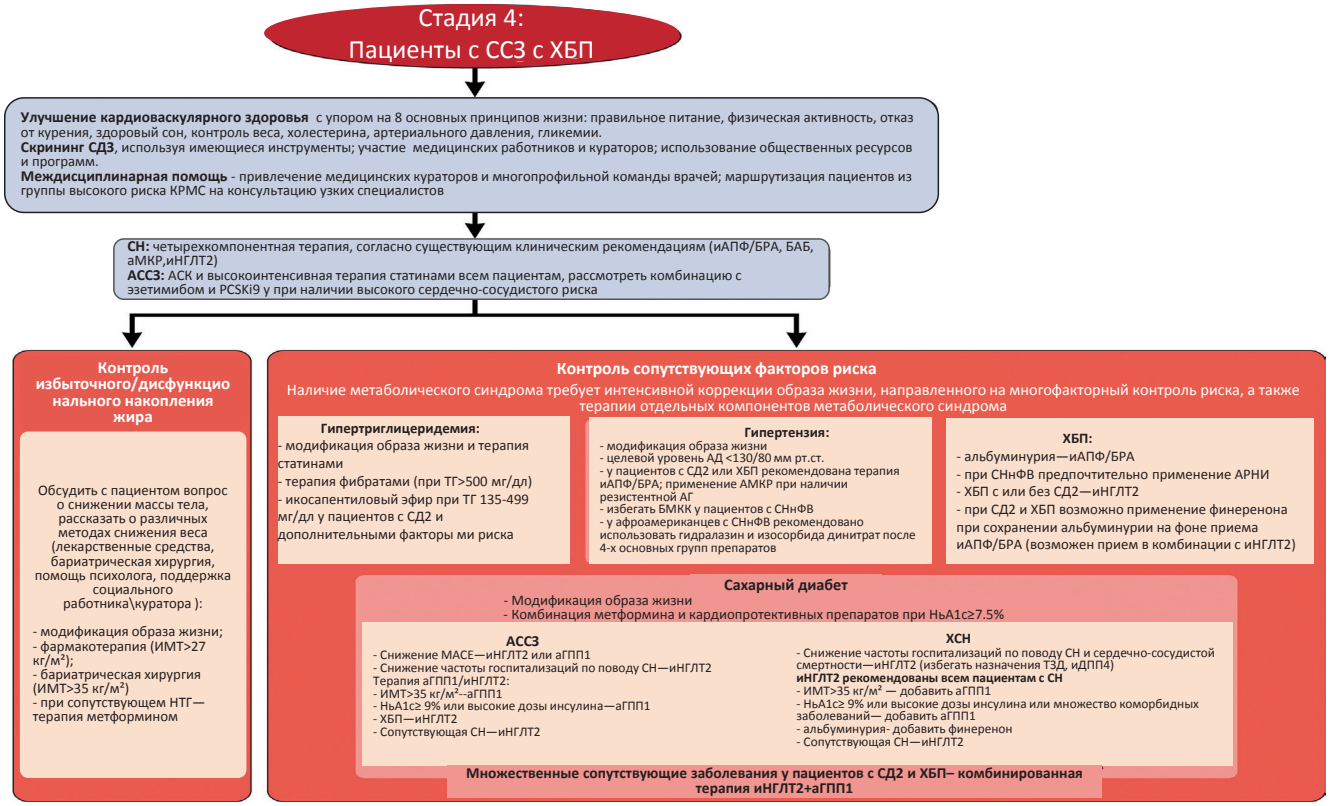


Рисунок 4. Подходы к управлению стадии 4 кардио-рено-метаболического синдрома

ванной гиполипидемической терапии с использованием эзетимиба и ингибиторов PCSK9 при ЛПНП ⩾1,8 ммоль/л на фоне максимально переносимой терапии статинами [22].

У пациентов с СД 2 типа и ССЗ рекомендуется применение иНГЛТ-2 и аГПП-1 для снижения риска серьезных сердечно-сосудистых событий и ССС. Комбинированное назначение иНГЛТ-2 и аГПП-1 может быть рассмотрено при высоком риске ССЗ или при наличии ССЗ и коморбидных состояний. Согласно настоящим рекомендациям, иДПП-4 и тиазолидиндионы противопоказаны у пациентов с ХСН. Использование метформина в дополнении к кардиопротективным препаратам из группы иНГЛТ-2 рекомендовано у пациентов с уровнем HbA1c >7,5%, находящихся на инсулинотерапии, с рСКФ ⩾30 мл/мин/1,73м² и при отсутствии декомпенсации ХСН.

ХБП и ССЗ

У коморбидных пациентов с ХБП и ССЗ рекомендуется терапия статинами средней и высокой интенсивности. Препараты, обладающие нефропротективным эффектом и снижающие ССС, такие как иНГЛТ-2, следует назначать вне зависимости от наличия СД [23]. При отсутствии достижения целевых параметров гликемического контроля на терапии метформином и иНГЛТ-2 или при наличии противопоказаний для их применения, рекомендуется назначение аГПП-1 длительного действия. Финерон может быть рассмотрен для снижения неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с СД2 и ХБП, находящихся на максимально переносимых дозировках иАПФ/БРАII с или без добавления иНГЛТ-2.

ХБП и ХСН

Систематическое несвоевременное назначение препаратов, продемонстрировавших кардиопротективные свойства у пациентов с ХБП, известное под термином «ренализм», остается значительным препятствием для оптимизации терапии [24]. Это понятие также распространяется на клинические исследования, из которых исключаются участники с рСКФ<30 мл/мин/1,73 м², а так же при наличии почечной недостаточности или после трансплантации почки.

Препараты из группы иНГЛТ-2 необходимо назначать всем пациентам с ХБП и СН, независимо от фракции выброса, наличия СД и соотношения альбумин/креатинин в разовой порции мочи. При инициации иНГЛТ-2 следует учитывать разрешенный уровень рСКФ согласно инструкции по применению. Препараты из группы АРНИ (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор) предпочтительнее при ХСНсФВ по сравнению с иАПФ/БРАII, с учетом снижения дозы сакубитрила-валсартана до 24/26 мг дважды в день при снижении рСКФ<30 мл/мин/1,73 м². Применение АРНИ также связано со снижением негативных почечных событий, а также улучшением контроля АД вне зависимости от рСКФ [24]. Указано, что применение иАПФ/БРАII может быть продолжено у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² и ХСНсФВ под регулярным контролем

уровня калия. Использование АРНИ/иАПФ/БРАII и антагонистов минералокортикоидных рецепторов может быть ограничено наличием ХБП в связи с возрастающим риском ухудшения функции почек и гиперкалиемии. В то же время, использование препаратов, связывающих калий и одновременное применение препаратов, таких как иНГЛТ-2 или АРНИ, может минимизировать риски развития гиперкалиемии.

Управление фибрилляцией предсердий у пациентов с ХБП С4

Такие факторы, как АГ, ожирение, ХБП и дислипидемия, повышают вероятность развития ФП. Кроме того, СД 2 типа и АГ увеличивают риск инсульта при ФП, что требует назначения антикоагулянтной терапии. Согласно последним рекомендациям, возможно применение двойной антитромбоцитарной терапии или варфарина у пациентов с КРМС, включая пациентов с выжаренным ожирением или ХБП, с коррекцией дозы пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов на поздних стадиях ХБП.

Стадия ХБП С4в: почечная недостаточность

Риск ССЗ повышен у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на заместительной почечной терапии. Серьезное внимание следует уделить частым сеансам диализа для снижения гипертрофии левого желудочка/индекса массы левого желудочка и госпитализаций по поводу СН. При использовании таких классов лекарственных препаратов, как β-адреноблокаторы или ингибиторы АПФ у пациентов на диализе следует учитывать их диализируемость. Рутинное применение статинов у пациентов на диализе без АССЗ имеет ограниченное значение, но продолжение их приема, если они были назначены до диализа, может быть целесообразным. Наконец, учитывая высокое бремя легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности, характерных для почечной недостаточности и процесса заместительной почечной терапии, необходим ранний мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов по СН.

Сочетание факторов КРМС

С одной стороны, у пациентов с комбинированными ССЗ, метаболическими факторами риска и ХБП выбор наиболее подходящей нефропротективной терапии требует учета фенотипа ССЗ, наличия сопутствующих заболеваний и ожидаемой чистой пользы от терапии, особенно на поздних стадиях ХБП. В то же время, совокупность сопутствующих состояний, связанных с ХБП, усложняет управление ХСН и требует тщательного мониторинга гиперкалиемии. Однако указано, что у пациентов, находящихся на терапии ингибиторами РААС, снизить риск гиперкалиемии позволит добавление пероральных антигиперкалиемических средств, таких как патиромер ацетат или натрия циркония циклосиликат. А для пациентов с ХБП и СД 2 типа, особенно при наличии ХСН, могут потребоваться дополнительные антигипергликемические препараты, помимо иНГЛТ-2, для достижения гликемического контроля. У пациентов, имеющих противопоказания к применению метформина (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 или декомпенсация ХСН), рекомендовано применение аГПП-1, доказавших свою безопасность у пациентов с ХБП [25].

Заключение

Таким образом, несмотря на большой прогресс в понимании и терапии сердечно-сосудистых заболеваний и болезни почек, развитие КРМС является серьезным бременем для глобального здравоохранения. Состояние сердечно-сосудистой системы, метаболические факторы риска и почечная дисфункция в большинстве случаев тесно взаимосвязаны между собой. Недостаточное или несвоевременное оказание медицинской помощи пациентам с КРМС повышает риски неблагоприятных клинических исходов, прежде всего сердечно-сосудистой заболеваемости и преждевременной смертности. Предложенные в обсуждаемых клинических рекомендациях алгоритмы стадирования, прогнозирования рисков, выбора подходов профилактики и лечения ССЗ у пациентов с КРМС могут стать эффективным инструментом для улучшения здоровья в популяции. Своевременная инициация и продолжительное применение комбинированной терапии имеют важное значение в управлении КРМЗ. Оптимизация здоровья пациентов с КРМС требует пациентоориентированного подхода, основанного на партнерских взаимоотношениях между медицинскими учреждениями, системой здравоохранения, страховыми организациями и многочисленными заинтересованными сторонами.

Литература/References

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al.; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2023 Nov 14;148(20):1606-1635. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184
2. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — V. 13. — № 5. — P. 1338-1349.
3. Hill-Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, Chin MH, Gary-Webb TL, Navas-Acien A, Thornton PL, Haire-Joshu D. Social determinants of health and diabetes: a scientific review. Diabetes Care. 2020; 44:258–279. doi: 10.2337/dci20-0053
4. Larque E, Labayen I, Flodmark CE, Lissau I, Czernin S, Moreno LA, Pietrobelli A, Widhalm K. From conception to infancy: early risk factors for childhood obesity. Nat Rev Endocrinol. 2019; 15:456–478. doi: 10.1038/s41574-019-0219-1
5. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. Circ Res. 2021; 128:951–968. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093
6. Grundy SM. Metabolic syndrome update. Trends Cardiovasc Med. 2016;26:364–373. doi: 10.1016/j.tcm.2015.10.004
7. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. Lancet. 2017; 389:1238–1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
8. Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV, Ayers C, Ballantyne CM, Kosiborod MN, Carnethon M, DeFilippi C, McGuire DK, Khan SS, et al. Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. JACC Heart Fail. 2021;9:215–223. doi: 10.1016/j.jchf.2020.10.013

9. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Lamb EJ, Coresh J. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2013;3:5–14.
10. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, Avila Edwards KC, Eneli I, Hamre R, Joseph MM, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity.Pediatrics. 2023; 151: doi: 10.1542/peds.2022-060640
11. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, Kleiner DE, Loomba R. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023;77:1797–1835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323
12. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, Di Palo KE, Golden SH, Sperling LS; on behalf of the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; and Council on Hypertension. Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2022;145:e722–e759. doi: 10.1161/CIR.0000000000001040
13. Marx N, Husain M, Lehrke M, Verma S, Sattar N. GLP-1 receptor agonists for the reduction of atherosclerotic cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Circulation. 2022;146:1882–1894. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059595
14. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, Grandner MA, Lavretsky H, Perak AM, Sharma G, et al; on behalf of the American Heart Association. Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association.Circulation. 2022; 146:e18–e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2018;138:e484–e594. doi:10.1161/CIR.0000000000000596
16. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, de Boer IH. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2013; 24:302–308. doi: 10.1681/ASN.2012070718
17. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Gebel M, Ruilope LM, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 2022; 43:474–484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777
18. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, Rahman M, Saland JM, Wilson PW, Fried L. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD. Am J Kidney Dis. 2015; 65:354–366. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.10.005
19. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. JAMA Cardiol. 2021; 6:148–158. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511
20. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferrani S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published corrections appear in Circulation. 2019;139:e1182–e1186 and Circulation. 2023;148:e5]. Circulation. 2019; 139:e1082–e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625
21. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021; 42:3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
22. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care. 2022; 45:3075–3090. doi: 10.2337/dci22-0027 Crossref. PubMed.
23. Gjyriqi G, York M, Abuazzam F, Herzog CA, Bangalore S, Lo KB, Sidhu MS, Vaduganathan M, Rangaswami J, Mathew RO. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor use and blood pressure lowering in patients with heart failure with reduced ejection fraction across the spectrum of kidney function: an analysis of the Veterans Administrative Health System. J Card Fail. 2023; 29:258–268. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.10.432
24. Chertow, Glenn M., Sharon-Lise T. Normand, and Barbara J. McNeil. ""Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency." Journal of the American Society of Nephrology 15.9 (2004): 2462-2468
25. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, Botros FT. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6:605–617. doi: 10.1016/s2213-8587(18)30104-9

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: t.y.demidova@gmail.com ORCID iD 0000–0001–6385–540X.

*** Измайлова Марьям Ярагиевна** – ассистент кафедры эндокринологии лечебного
факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-1385-0245. E-mail maremizm@gmail.com

Валентович Валерия Владимировна – клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: valeria.valentovich@yandex.ru ORCID iD 0009–0000–1113–2103

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: maremizm@gmail.com

Рукопись получена 12.03.2024. **Рецензия получена** 29.03.2024. **Принята к публикации** 03.04.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com ORCID: 0000-0001-6385-540X

***Maryam Y. Izmailova** – assistant at the Department of Endocrinology
of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia,. ORCHID: 0000–0002–1385–0245

Valeriya V. Valentovich – clinical resident, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia, valeria.valentovich@yandex.ru ORCID iD 0009–0000–1113–2103

***Corresponding author:** maremizm@gmail.com

Received: 12.03.2024. **Revision Received:** 29.03.2024. **Accepted:** 03.04.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-17
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Патофизиологические аспекты влияния ожирения на течение вирусных заболеваний

Лобанова К.Г., Скуридина Д.В., Баирова В.Э.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

COVID-19 представляет собой пандемию, создающую чрезвычайные проблемы в системе общественного здравоохранения во всем мире. В связи с этим продолжает активно проводиться поиск состояний, ассоциированных с тяжелым течением и увеличением уровня смертности от COVID-19. Ожирение создает неблагоприятный фон для течения COVID-19, увеличивая риск перевода пациентов в реанимационное отделение, потребность в искусственной вентиляции легких и значительно влияя на уровень смертности. В настоящем обзоре представлены данные о вероятных патогенетических механизмах влияния ожирения на течение COVID-19: рестриктивных нарушениях дыхательной системы, гиперактивации провоспалительного статуса, гиперкоагуляции, роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и аминокислото-чувствительных путей. Прогрессивный рост новых случаев ожирения требуют дальнейшего изучения патогенетических механизмов влияния ожирения на течение COVID-19 и перспектив новых методов лечения данных пациентов.

Ключевые слова: ожирение, COVID-19, SARS-CoV-2, ИМТ, избыточная масса тела, воспаление.

Для цитирования: Лобанова К.Г., Скуридина Д.В., Баирова В.Э. Патофизиологические аспекты влияния ожирения на течение вирусных заболеваний. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 2(5): 46–51. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-17

Pathophysiological aspects of the effect of obesity on the course of viral diseases

Lobanova K.G., Skuridina D.V., Bairova V.E.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

COVID-19 is a pandemic causing extreme problems in the public health system around the world. In this regard, the search for conditions associated with severe course and an increase in the death rate from COVID-19 continues to be actively conducted. Obesity creates an unfavorable background for the course of COVID-19, increasing the risk of transferring patients to the intensive care unit, the need for artificial lung ventilation and significantly affecting the mortality rate. This review presents data on the probable pathogenetic mechanisms of the effect of obesity on the course of COVID-19: restrictive disorders of the respiratory system, hyperactivation of the proinflammatory status, hypercoagulation, the role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and amino acid-sensitive pathways. The progressive increase in new cases of obesity requires further study of the pathogenetic mechanisms of the effect of obesity on the course of COVID-19 and the prospects for new treatment methods for these patients.

Keywords: Obesity, Covid-19, SARS-CoV-2, BMI, overweight, inflammation.

For citation: Lobanova K.G., Skuridina D.V., Bairova V.E. Pathophysiological aspects of the effect of obesity on the course of viral diseases. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 2(5): 46–51. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-17

Введение

Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью и являющееся основным фактором риска развития ряда других хронических заболеваний. Данный диагноз устанавливается при значении индекса массы тела (ИМТ) $\geqslant$ 30 кг/м^2 (для европеоидной расы) и ИМТ $\geqslant$ 25 кг/м^2 (для монголоидной расы) [1]. Ожирение давно обрело статус мировой проблемы здравоохранения. Прогрессивный рост случаев выявления ожирения и частая ассоциация с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), сердечно-сосудистыми заболеваниями, неалкогольной жировой болезнью печени привлекают все больше внимания общественности.

Число людей, страдающих ожирением, во всем мире утроилось в сравнении с 1975 г. По данным исследования 2016 г., примерно 1/3 взрослого населения мира имеют избыточную массу тела и 13% населения страдают ожирением [2]. Неудивительно, что ожирение часто рассматривают как эпидемию, но не с типичным для инфекционного заболевания путем передачи, а вслед-

ствие «эмоционального заражения» путем мимикрии эмоций и поведения других людей. Современный ритм жизни часто приводит к формированию привычек, приводящих к увеличению ИМТ: сидячий образ жизни, чрезмерное потребление высококалорийной пищи, регулярное употребление продуктов быстрого питания, повышенное потребление сахара, гиподинамия и др. [3].

Параллельно с нарастанием темпа эпидемии ожирения в структуре заболеваемости во всем мире ведущую роль продолжают играть инфекционные заболевания, включая зарегистрированную с конца 2019 года коронавирусную инфекцию. Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, приобрела характер пандемии, бросившей вызов всему миру и создавшей чрезвычайные проблемы для системы общественного здравоохранения. Быстрое распространение инфекции, высокая контагиозность и частое развитие легочных осложнений с возможным смертельным исходом вызвали потребность в проведении исследований с целью выявления состояний, ассоциированных с более тяжелым течением COVID-19. Исследования показали, что ожирение и СД – одни из наиболее значимых сопутствующих патологий, связанных с неблагоприятным прогнозом для пациентов [4, 5, 6, 7]. Такая связь также свидетельствуют в пользу системного характера заболевания и развития воспаления, с вовлечением иммунных аспектов патофизиологии ожирения и СД. Таким образом, понимание патофизиологии влияния ожирения на течение вирусных инфекций, включая COVID-19, подразумевает возможность поиска механизмов потенциального снижения риска тяжелых осложнений и смертности от заболевания.

Течение COVID-19 у пациентов с ожирением

Наибольшее внимание в последние годы было уделено изучению вопроса влияния ожирения на течение COVID-19. Исследование Bello-Chavolla и соавт. показало, что пациенты с ПЦР-подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции, страдающие ожирением, имеют более высокий уровень смертности (13.5% против 9.4%). Также эти пациенты имеют более высокий риск перевода в реанимационное отделение (5.0% против 3.3%) и им чаще требуется интубация трахеи (5.2% против 3.3%) [4]. Ретроспективное изучение клинических характеристик 393 пациентов с подтвержденным COVID-19 выявило, что ожирение являлось превалирующим сопутствующим заболеванием у лиц, нуждавшихся в ИВЛ, что явно свидетельствует в пользу оценки ожирения как фактора риска необходимости ИВЛ [5]. Peng и соавт. провели ретроспективный анализ 112 историй болезни пациентов, госпитализированных в городе Ухань (Китай). Исследование продемонстрировало, что пациенты с тяжелым течением заболевания имели более высокий ИМТ в сравнении с общей группой: 25,5 [23,0, 27,5] кг/м^2 против 22,0 [20,0, 24,0] кг/м^2. Также пациенты были разделены на группы «выживших» (84.8%) и «не выживших» (15.18%). Среди группы «не выживших» 88.2% пациентов имели ИМТ>25 кг/м^2, что достоверно больше, чем в группе «выживших» – 18.9% [6]. Nakeshbandi и соавт. проанализировали течение коронавирусной инфекции у 504 пациентов, среди которых 150 (30%) имели избыточную массу тела, а 215 (43%) страдали ожирением. Результаты показали значительно увеличенный риск интубации трахеи у пациентов с избыточной массой тела (RR 2,0, 95% CI 1,2–3,3) и ожирением (RR 2,4, 95% CI 1,5–4,0) в сравнении с лицами, имеющими нормальную массу тела. Более того, уровень смертности у мужчин с ожирением оказался значительно выше (RR 1.4, 95% CI 1.0–2.0, P = 0.03) в сравнении с группой, имеющей нормальный ИМТ [7].

На основании данных опубликованных исследований не остается сомнений в уязвимости пациентов с ожирением в отношении тяжести течения COVID-19, что требует пристального внимания к данной группе больных со стороны медицинских работников. Вероятно, плохой прогноз у пациентов с ожирением в отношении течения COVID-19 связан не только с трудностями, возникающими при ведении больных в условиях стационара (сложности транспортировки, активизации пациента, затруднения в интубации и др.), но и с развитием хронического метаболического слабовыраженного воспаления, нарушением иммунного ответа, механическим воздействием увеличенного объема жировой ткани на функции дыхания и избыточной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Влияние ожирения на функции дыхания

Абдоминальное ожирение напрямую связанно с нарушением функций дыхательной системы и усугублением имеющихся дыхательных расстройств. В результате избыточного отложения жировой ткани в грудной и брюшной полостях происходит значительное снижение экскурсии грудной клетки [8,9,10]. Это приводит к повышению внутрибрюшного и плеврального давления, что затрудняет поступление воздуха в легкие. Нарушение дыхательной функции по рестриктивному типу отражается в изменении легочных объемов. Исследование Jones и соавт. состояния легочных объемов 373 пациентов показало, что функциональная остаточная емкость (ФОЕ) и резервный объем выдоха (РОВ) уменьшались экспоненциально увеличению ИМТ. Пациенты с избыточным весом демонстрировали снижение ФОЕ до 10%, пациенты, страдающие ожирением 1 степени – до 22%, а группа пациентов 2 и 3 степени – до 33%, соответственно [11].

При ожирении вентиляция легких происходит неравномерно. Исследование Holley и соавт. показало, что у находящихся в вертикальном положении людей, страдающих ожирением, вероятно, нарушается вентиляция нижних отделов легких. Данные изменения происходят в результате затруднения поступления воздуха в альвеолы нижних отделов легких при сниженном резервном объеме выдоха. В то же время нижние отделы легких характеризуются большей степенью перфузии под воздействием гравитации. Гиповентиляция, соче-

тающаяся с увеличенной перфузией, приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных отношений в указанных отделах [12].

Ожирение также увеличивает потребность организма в кислороде. Результаты исследования Kress и соавт. показали, что у больных с ожирением потребление кислорода в покое выше, чем у пациентов с нормальной массой тела (354.6 против 221.4 мл/мин; p= 0.0001) [13]. Это связано с тем, что при ожирении в крови циркулирует большое количество свободных жирных кислот (СЖК), которые образуются в результате гидролиза триглицеридов, содержащихся в жировой ткани. Окисление 1 моля СЖК требует большего количества кислорода, чем окисление 1 моля глюкозы, в связи с чем при избыточной массе тела формируется потребность в высокой вентиляции легких для обеспечения организма кислородом [8]. Более того, абдоминальное ожирение оказывает влияние на изменение газового состава крови. Так Zavorsky и соавт. при исследовании показателей легочных объемов у пациентов с морбидным ожирением обнаружили связь между увеличением значения окружности талии и ухудшением показателей легочного газообмена. Наблюдалось снижение PaO2, увеличение PaCO2 и P[A-a] O2 ($p \leqslant 0.05$). Также показатели газообмена у мужчин были значимо хуже по сравнению с женщинами. Вероятно, это объясняется тем, что в исследовании мужчины имели более высокое соотношение окружности талии и бедер, то есть чаще наблюдалось абдоминальное ожирение по сравнению с женщинами [14].

Таким образом, для пациентов с ожирением характерны преимущественно рестриктивные нарушения дыхательной функции, которые ассоциированы с риском изменений газовых показателей крови и снижением дыхательных резервов. Следовательно, у данной группы пациентов создается неблагоприятный фон для течения инфекций, поражающих дыхательные пути.

Роль гиперцитокинемии и гиперкоагуляции

У пациентов с ожирением гипертрофированные адипоциты продуцируют избыточное количество провоспалительных цитокинов: интерлейкин 6 (ИЛ-6), ИЛ-8, моноцит-хемоатрактивный протеин-1 (MCP-1/CCL2), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) и др., что приводит к усилению привлечения макрофагов (особенно M1-поляризованных макрофагов) в жировую ткань [15,17]. В свою очередь макрофаги продуцируют огромное количество биоактивных пептидов: ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α (фактор некроза опухоли-α), и МХП-1 (моноцит-хемоаттрактивный протеин 1). Более того, под действием ФНО-α и ИЛ-1 активируется путь NF-kB (ядерный фактор kB) сигнального пути, что приводит к увеличению уровня циркулирующих свободных жирных кислот. [16,17]. В результате развивается гиперцитокинемия, приводящая к хроническому метаболическому воспалению. Хроническое воспаление ассоциировано с нарушением функционирования системы врожденного иммунитета и созданием благоприятного фона для гипервоспалительного ответа за счет синдрома активации макрофагов (САМ) в случаях тяжелого течения COVID-19. САМ характеризуется постоянной активацией и пролиферацией Т-лимфоцитов и макрофагов, что приводит к гиперцитокинемии [18]. В настоящее время считается, что именно цитокиновый шторм (неконтролируемая и избыточная продукция провоспалительных цитокинов) обуславливает развитие острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности у пациентов с COVID-19 [19]. Лабораторным подтверждением цитокинового шторма являются повышение уровней С-реактивного белка, ИЛ-6 и ФНО-альфа. Однако ИЛ-6 играет главную роль в реализации иммунного воспаления и развитии полиорганной недостаточности [20]. Sindhu и соавт. установили, что уровень ИЛ-6 и экспрессия его рецептора (ИЛ-6R) в подкожной жировой клетчатке были значительно повышены у лиц, страдающих ожирением по сравнению с пациентами с нормальной и избыточной массой тела. Следовательно, жировая ткань является одним из главных источников избыточной продукции ИЛ-6 [21]. В связи со значимостью ИЛ-6 в развитии полиорганной недостаточности (особенно у пациентов с ожирением) было предложено использование блокаторов ИЛ-6R в лечении COVID-19. Однако результаты исследования применения тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 показали неоднозначные результаты, что требует дальнейшего изучения [22,23,24]. Также на данный момент недостаточно данных для сравнения эффективности тоцилизумаба между пациентами, страдающими ожирением, и группой пациентов, имеющих нормальную массу тела.

Более того, известно, что при ожирении отмечается повышение уровня лептина в крови. Важно, что лептин обладает провоспалительным потенциалом [25]. В свою очередь Т-клетки и натуральные киллеры постепенно приобретают устойчивость к лептину по мере увеличения ИМТ, что приводит к дисрегуляции иммунного ответа и большей восприимчивости к легочным инфекциям. Лептин играет важную роль в регуляции метаболизма Treg-клеток. Эти клетки производят большое количество как лептина, так и его рецептора (LepR), за счет чего осуществляется аутокринная тормозная петля, которая сдерживает пролиферацию Treg-клеток. Лептин, продуцируемый Treg-клетками, приводит к запуску пути мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), что приводит к гипореактивности этих клеток и снижению их пролиферации. Следовательно, высокий уровень лептина может способствовать развитию гипореактивности Treg-клеток [26]. При изучении патогенеза вируса гриппа A(H1N1) на моделях мышей с ожирением гиперлептинемия оказалась ассоциирована с повышением уровня смертности, распространением вируса, более тяжелым течением пневмонии и значительно высоким уровнем провоспалительных цитокинов в отличие от мышей без ожирения. В свою очередь введение антител к лептину привело к снижению провоспалительного ответа, уменьшению тяжести легочной патологии и повышению выживаемости [27].

Гиперпродукция цитокинов вызывает состояние внутрисосудистой гиперкоагуляции за счет инициации продукции тканевого фактора свертывания и фибриногена (роль ФНО-α и ИЛ-1) и увеличения продукции ингибитора активатора плазминогена PAI (роль ИЛ-6, ИЛ-1) [28]. Также важную роль в развитии гиперкоагуляции играет эндотелиальная дисфункция, возникающая в результате гиперактивации РААС на фоне хронического воспаления [35]. То, что гиперактивация провоспалительного статуса и гиперкоагуляция действительно сопутствуют пациентам с коронавирусной инфекцией и ожирением подтверждают многие исследования [29,30]. Так, например, исследование Campello и соавт. показало, что по мере увеличения ИМТ возрастает уровень гиперкоагуляции и провоспалительных цитокинов у пациентов с коронавирусной инфекцией [29]. Полученные данные свидетельствуют о том, что ожирение, вероятно, обостряет состояние гиперкоагуляции и повышает риск тромбозов при COVID-19. Вследствие чего рекомендуется ранее проведение скрининга показателей свертывающей системы крови пациентам с ожирением, страдающим COVID-19.

Таким образом, состояние хронического воспаления у пациентов с ожирением увеличивает риск развития цитокинового шторма, следствием которого может стать ОРДС и полиорганная недостаточность. Гиперлептинемия, помимо провоспалительного действия, может вести к дисрегуляции иммунного ответа и, следовательно, характеризуется большей восприимчивостью к легочным инфекциям. Также избыточная продукция цитокинов и эндотелиальная дисфункция при ожирении ведут к усугублению состояния гиперкоагуляции на фоне COVID-19, что требует проявлять настороженность у данной группы пациентов в отношении риска тромбообразования.

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Установлено, что ожирение, ассоциированное с воспалением жировой ткани, ведет к усиленной продукции ангиотензиногена, катепсина (протеазы, обуславливающей превращение ангиотензина 1 (АТ1) в ангиотензин 2 (АТ2)) и лептина, что приводит к активации РААС. Как известно, повышение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) оказывает патологическое ремоделирующее влияние на сердечно-сосудистую систему и другие органы и ткани за счет действия АТ2. В свою очередь, АПФ-2 играет значимую роль в контррегуляции данных негативных влияний, осуществляя деградацию АТ2 (с образованием АТ 1–7) и гидролиз АТ1 (с образованием АТ 1–9). Именно АТ 1–7 работает в качестве основного контрагента АТ-2, реализуя противоположные его действию протективные эффекты посредством взаимодействия с Mas-рецептором. К этим эффектам относят вазодилятацию, снижение выраженности системного воспаления и предупреждение развития и прогрессирования атерогенеза. В свою очередь, предполагается, что АТ 1–9 (малоизученный пептид) стимулирует высвобождение брадикинина в эндотелии сосудов, также вызывая вазодилатацию, и обладает антигипертрофическим действием по отношению к миокарду [31].

В настоящее время выделяют две формы АПФ2: мембраносвязанную форму и растворимую форму АПФ2. Мембраносвязанная форма АПФ2 содержит трансмембранный и внеклеточный домены, последний из которых, является рецептором SARS-CoV-2. В свою очередь, растворимая форма АПФ представляет собой отщепленный фрагмент фермента, циркулирующий в крови [32]. Основной регулятор тканевой и циркулирующей форм АПФ2 – металлопротеиназа ADAM17 (дизинегрин и металлопротеиназа 17), которая отщепляет от тканевой мембраносвязанной формы АПФ2 растворимую форму АПФ2, высвобождая ее в системный кровоток. Важно отметить, что оставшаяся на мембране часть становится каталитически неактивной [33]. Это имеет принципиальное значение, поскольку именно тканевая форма АПФ2 преобразует повреждающий АТ-II в защитный АТ 1–7 [31]. Было установлено, что рецептор АПФ-2 (мембраносвязанная форма АПФ2) является необходимым для проникновения SARS-CoV-2 в клетки организма. Исследование Гренингенской университетской больницы в Нидерландах показало, что рецепторы АПФ-2 были найдены в эндотелиальных клетках артерий и вен в образцах всех 15 изучаемых органов. Примечательно обнаружение рецепторов АПФ-2 в альвеолярном эпителии, эпителии тонкой кишки и на мембранах жировых клеток [34]. Важно, что по мере увеличения жировой ткани возрастает экспрессия рецепторов ACE-2 (АПФ-2) в адипоцитах. Это способствует усиленному проникновению SARS-CoV-2 в клетки-мишени. Соответственно, при ожирении вирусная нагрузка на организм существенно увеличивается. Это может привести к серьезным осложнениям заболевания [35]. В свою очередь вирус SARS-CoV-2 использует АПФ2 не только в качестве рецептора. SARS-CoV-2 также способен модулировать активность АПФ2, усиливая расщепление мембраносвязанной формы, что приводит к изменению баланса в пользу преобладания плазменной формы АПФ2. Это ведет к тому, что начинают превалировать негативные эффекты накапливающегося АТ2, а протективные эффекты, связанные с тканевым АПФ2 и ангиотензином 1–7, в свою очередь, блокируются, что отягощает течение COVID-19 [31].

В итоге усиленная активация РААС за счет воспаления жировой ткани и дисбаланса между формами АПФ приводит к повышению уровня АТ2 и реализации его негативных влияний. Происходит увеличение проницаемости легочных альвеолярных клеток, активируются фиброз и воспаление легочной ткани. Данные патогенетические механизмы усиливают тяжесть отека легких и ОРДС. Более того, воздействуя на АТ-1-рецепторы сердечно-сосудистой системы, АТ-2 ведет к ремоделированию миокарда, приводя к снижению его сократительной способности. Также известно, что под действием АТ2 развивается эндотелиальная дисфункция и сосудистое ремоделирование, что играет существенную роль в развитии неблагоприятных исходов COVID-19 [36]. Исследование Liu и соавт. показало, что у лиц

с установленным COVID-19 АТ2 был значимо выше по сравнению со здоровой группой пациентов. Важно, что по результатам данного исследования более высокие уровни АТ2 были ассоциированы с более высокой вирусной нагрузкой и более выраженным поражением легочной ткани по данным компьютерной томографии [37]. Следовательно, с целью предупреждения риска развития неблагоприятных событий всем пациентам с ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией целесообразно назначения ингибиторов АПФ (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина-2 (БРА). Так Braude и соавт. установили, что у пациентов с COVID-19, принимавших иАПФ, длительность госпитализации была существенно короче, чем у пациентов, не принимавших иАПФ: aHR = 1.25, 95%CI 1.02–1.54, p = 0.03. Стоит отметить, что более низкая продолжительность госпитализации отмечалась среди пациентов, принимающих иАПФ по поводу АГ: aHR = 1.39, 95%CI 1.09–1.77, p = 0.007). Тем не менее каких-либо влияний на уровень смертности прием иАПФ не оказывал (aHR = 0.85, 95%CI 0.65–1.11) [38].

Роль аминокислото-чувствительных путей

Переедание является одной из главных причин развития ожирения. При этом отмечается избыточное потребление не только жиров и углеводов, но и белков. Некоторые исследования установили наличие сильной корреляционной связи между ожирением и изменениями в аминокислотном профиле (повышение их уровня в плазме) [39,40]. Дело в том, что вирусы используют для осуществления трансляции (с целью построения собственных белков) аминокислоты и различные белки хозяина (ферменты, факторы транскрипции и трансляции). Таким образом, увеличение содержания аминокислот в плазме крови на фоне ожирения является одним из значимых триггерных факторов развития виремии. В эукариотических клетках следы вируса выявляются за счет аминокислото-чувствительных путей, способных определять доступное содержание аминокислот вне- и внутриклеточного пула. Существуют два основных аминокислото-чувствительных пути: mTOR и путь киназы общего контроля с постоянной регрессией (GCN). mTORC1 (часть комплекса mTOR) реагирует на присутствие аминокислот облегчением запуска анаболических процессов [41]. Так, активация mTORC1 приводит к его транслокации на лизосомальную поверхность, приводя к фосфорилированию фактора 4EBP1 и высвобождению фактора инициации трансляции eIF4E, что приводит к запуску белкового синтеза. В свою очередь, GCN2 активируется в условиях дефицита аминокислот, запуская катаболические процессы. GCN2 присоединяется к транспортной РНК, не образовавшей связи с аминокислотой (в условиях их истощения), что запускает фосфорилирование факторов транскрипции и трансляции, приводящие к снижению синтеза белка [42]. Исследование Berlanga и соавт. установило, что инфицирование мышей РНК вирусом Скидби приводит к активации GCN2 пути. При этом у мышей, имеющих дефицит GCN2, отмечалось значительное увеличение восприимчивости к репликации вируса в сравнении с контрольной группой, что доказывает значимость GCN2 в реализации противовирусного ответа посредством нарушения синтеза белковых частиц вируса [43].

Таким образом, избыток аминокислот плазмы при ожирении ассоциирован с хронической гиперактивацией mTOR, что приводит к усилению репликации вируса и развитию воспаления. Путь GCN2, в свою очередь, имеет обратный эффект. Способность mTOR и GCN2 вызывать или ингибировать вирусную репликацию может быть использована в качестве потенциального подхода к лечению, в том числе, COVID-19 [42].

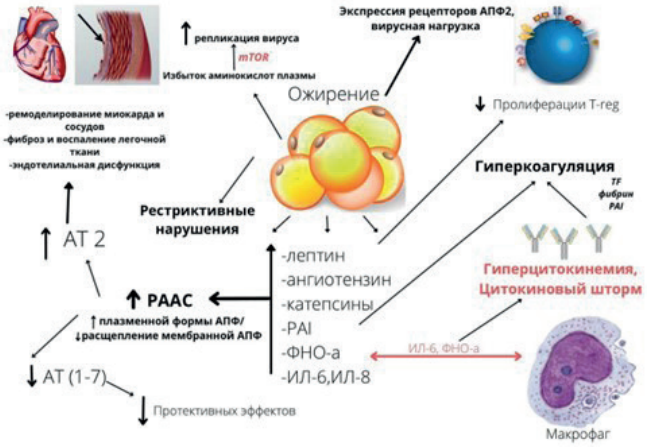


Рисунок 1. Основные патогенетические механизмы влияния ожирения на течение COVID-19

Заключение

Ожирение негативно влияет на состояние иммунной системы, системы гемостаза и РААС, а также приводит к нарушению аминокислотного профиля, легочных объемов и газового состава крови. Приведенные механизмы патогенеза частично объясняют ассоциацию ожирения, тяжелого течения респираторных вирусных заболеваний на примере COVID-19 и развития смертельных исходов. Являясь уязвимой группой в отношении развития осложнений, пациенты с ожирением требуют пристального внимания со стороны медицинских работников. Более того, прогрессивный рост новых случаев ожирения создает необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов влияния ожирения на течение COVID-19 и других инфекционных заболеваний и перспектив новых методов лечения данных пациентов.

Литература/References

1. Дедов И. И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 1. – С. 5–99. doi: 10.14341/omet12714. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Melchenko G.A., et al. Interdisciplinary medical recommendations "Treatment of obesity and comorbid diseases"// Obesity and metabolism. – 2021. – T. 18. – № 1. – pp. 5–99. doi: 10.14341/omet12714.]
2. Michalakis K, Goulis DG, Vazaiou A, Mintziori G, Polymeris A, Abrahamian-Michalakis A. Obesity in the ageing man. Metabolism. 2013;62(10):1341–1349. doi:10.1016/j.metabol.2013.05.019

3. Huang H, Yan Z, Chen Y, Liu F. A social contagious model of the obesity epidemic. Sci Rep. 2016;6:37961. Published 2016 Nov 28. doi:10.1038/srep37961
4. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(8): dgaa346. doi:10.1210/clinem/dgaa346
5. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. N Engl J Med. 2020 Jun 11;382(24):2372–2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419.
6. Peng YD, Meng K, Guan HQ, et al. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2020;48(6):450–455. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105
7. Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. Int J Obes (Lond). 2020 Sep;44(9):1832–1837. doi: 10.1038/s41366-020-0648-x.
8. Яшина Л. А. Избыточная масса тела, ожирение и патология легких: взгляд пульмонолога // Здоров'я України. Квітень, 2011. С. 14–15. [Yashina L.A. Overweight, obesity and lung pathology: a pulmonologist's point of view// Healthy Ukraine, Kviten, 2011. pp. 14–15.]
9. Watson RA, Pride NB, Thomas EL, et al. Reduction of total lung capacity in obese men: comparison of total intrathoracic and gas volumes. J Appl Physiol (1985). 2010 Jun;108(6):1605–12. doi: 10.1152/japplphysiol.01267.2009.
10. SHARP JT, HENRY JP, SWEANY SK. THE TOTAL WORK OF BREATHING IN NORMAL AND OBESE MEN. J Clin Invest. 1964 Apr;43(4):728–39. doi: 10.1172/JCI104957.
11. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. Chest. 2006 Sep;130(3):827–33. doi: 10.1378/chest.130.3.827.
12. Holley HS, Milic-Emili J, Becklake MR, et al. Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity. J Clin Invest. 1967 Apr;46(4):475–81. doi: 10.1172/JCI105549.
13. Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, et al. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO(2RESP)) at rest. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Sep;160(3):883–6. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9902058.
14. Zavorsky GS, Murias JM, Kim DJ, et al. Waist-to-hip ratio is associated with pulmonary gas exchange in the morbidly obese. Chest. 2007 Feb;131(2):362–7. doi: 10.1378/chest.06-1513.
15. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nat Rev Mol Cell Biol 9: 367–377, 2008. doi:10.1038/nrm2391.
16. Wang C, Ha X, Li W, et al. Correlation of TLR4 and KLF7 in Inflammation Induced by Obesity. Inflammation. 2017 Feb;40(1):42–51. doi: 10.1007/s10753-016-0450-z.
17. Dhanraj P, Pitere R, Pepper MS. The impact of obesity on the cellular and molecular pathophysiology of COVID-19. S Afr Med J. 2020;0(0):13184. Published 2020 Dec 14.
18. Otsuka, R., Seino, Ki. Macrophage activation syndrome and COVID-19. Inflamm Regener 40, 19 (2020). doi: 10.1186/s41232-020-00131-w.
19. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. Cytokine Growth Factor Rev. 2020 Jun;53:25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
20. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T, et al. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. Immunotherapy. 2016 Jul;8(8):959–70. doi: 10.2217/imt-2016-0020.
21. Sindhu S, Thomas R, Shihab P, et al. Obesity Is a Positive Modulator of IL-6R and IL-6 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue: Significance for Metabolic Inflammation. PLoS One. 2015 Jul 22;10(7): e0133494. doi: 10.1371/journal.pone.0133494.
22. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 10;383(24):2333–2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.
23. Moiseev S, Avdeev S, Tao E, et al. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):17–25 (In Russ.). DOI 10.32756/0869–5490–2020–4–17–25.
24. Al-Baadani A, Eltayeb N, Alsufyani E, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with severe COVID-19: Survival and clinical outcomes. J Infect Public Health. 2021 Aug;14(8):1021–1027. doi: 10.1016/j.jiph.2021.05.015.
25. Беспалова И.Д.. Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме // Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(1):20–26. https://doi.org/10.20538/1682–0363–2014–1–20–26. [Bespalova I.D. Leptin as an inducer of inflammation and oxidative stress by metabolic syndrome Bulletin // of Siberian Medicine. 2014;13(1):20–26. (In Russ.) https://doi.org/10.20538/1682–0363–2014–1–20–26
26. De Rosa V, Procaccini C, Calì G, et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. Immunity. 2007 Feb;26(2):241–55. doi: 10.1016/j.immuni.2007.01.011.
27. Zhang AJ, To KK, Li C, et al. Leptin mediates the pathogenesis of severe 2009 pandemic influenza A(H1N1) infection associated with cytokine dysregulation in mice with diet-induced obesity. J Infect Dis. 2013 Apr 15;207(8):1270–80. doi: 10.1093/infdis/jit031.
28. Кузник Б. И. Цитокины и система гемостаза II. Цитокины и коагуляционный гемостаз / Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 3(51). – С. 9–29. [Kuznik B.I. Cytokines and hemostasis II. Cytokines and coagulation hemostasis/ B. I. Kuznik //Thrombosis, hemostasis and rheology. – 2012. – № 3(51). – pp. 9–29.]
29. Campello E, Zabeo E, Radu CM, et al. Hypercoagulability in overweight and obese subjects who are asymptomatic for thrombotic events. Thromb Haemost. 2015 Jan;113(1):85–96. doi: 10.1160/TH14-02-0156.
30. Dragon-Durey M-A, Chen X, Kirilovsky A, et al. (2021) Differential association between inflammatory cytokines and multiorgan dysfunction in COVID-19 patients with obesity. PLoS ONE 16(5): e0252026. Doi:10.1371/journal.pone.0252026.
31. Викулова О. К., Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Шестакова М.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2020;23(3):242–249. doi:10.14341/DM12501. [Vikulova O.K., Zuraeva Z., Nikankina L.V., et al. The role of renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the development and course of viral infection COVID-19 in patients with diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2020;23(3):242–249. (In Russ.) doi:10.14341/DM12501]
32. Peci S, et al. "The Role of Soluble Recombinant ACE2 in SARS-COV-2 Patients". EC Pulmonology and Respiratory Medicine 9.7 (2020): 17–22
33. Xiao L, Sakagami H, Miwa N, et al. ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? Viruses. 2020 Apr 28;12(5):491. doi: 10.3390/v12050491.
34. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004 Jun;203(2):631–7. doi: 10.1002/path.1570.
35. Iannelli A, Favre G, Frey S, et al. Obesity and COVID-19: ACE 2, the Missing Tile. Obes Surg. 2020 Nov;30(11):4615–4617. doi: 10.1007/s11695-020-04734-7.
36. Akoumianakis I, Filippatos T. The renin-angiotensin-aldosterone system as a link between obesity and coronavirus disease 2019 severity. Obes Rev. 2020 Sep;21(9): e13077. doi: 10.1111/obr.13077.
37. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci. 2020 Mar;63(3):364–374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
38. Braude P, Carter B, Short R, et al. The influence of ACE inhibitors and ARBs on hospital length of stay and survival in people with COVID-19. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Dec; 31:100660. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100660.
39. Takashina C, Tsujino I, Watanabe T, et al. Associations among the plasma amino acid profile, obesity, and glucose metabolism in Japanese adults with normal glucose tolerance. Nutr Metab (Lond). 2016 Jan 19; 13:5. doi: 10.1186/s12986-015-0059-5.
40. Okekunle AP, Li Y, Liu L, et al. Abnormal circulating amino acid profiles in multiple metabolic disorders. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Oct;132:45–58. doi: 10.1016/j.diabres.2017.07.023.
41. Lushchak O, Strilbytska OM, Yurkevych I, et al. Implications of amino acid sensing and dietary protein to the aging process. Exp Gerontol. 2019 Jan;115:69–78. doi: 10.1016/j.exger.2018.11.021.
42. Philips AM, Khan N. Amino acidsensing pathway: A major check point in the pathogenesis ofobesity and COVID-19. Obesity Reviews. 2021;22: e13221. doi:10.1111/obr.132218of8.
43. Berlanga JJ, Ventoso I, Harding HP, et al. Antiviral effect of the mammalian translation initiation factor 2alpha kinase GCN2 against RNA viruses. EMBO J. 2006 Apr 19;25(8):1730–40. doi: 10.1038/sj.emboj.7601073.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Лобанова Кристина Геннадьевна** – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044–1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

Скуридина Дарья Викторовна – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000–0002–6899–4457. E-mail shurpesha@mail.ru

Баирова Валерия Эдуардовна – студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7675-4496; e-mail: bairova.lera@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку с редакцией e-mail: miss.sapog@mail.ru.

Рукопись получена 19.01.2024. **Рецензия получена** 18.02.2024. **Принята к публикации** 18.03.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

***Kristina G. Lobanova** – Can. Sci. (Med.), assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044–1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru.

Daria V. Skuridina – assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID iD 0000–0001–6385–540X. E-mail shurpesha@mail.ru

Valeriya E. Bairova – student of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-7675-4496; e-mail: bairova.lera@mail.ru

***Corresponding author** e-mail: miss.sapog@mail.ru.

Received: 19.01.2024. **Revision Received:** 18.02.2024. **Accepted:** 18.03.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-20
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Обзор данных сравнительной фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности лекарственного препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия

Демидова Т.Ю.[1], Галстян Г.Р.[2], Титова В.В.[1]

[1] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
[2] ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Сахарный диабет остается одной из основных социально значимых проблем здравоохранения во всем мире. Ключевую роль в профилактике всех осложнений сахарного диабета играет контроль гликемии. Одним из важнейших факторов общего контроля гликемии у пациентов как с сахарным диабетом 1 типа, так и с сахарным диабетом 2 типа, является постпрандиальный уровень глюкозы, как ведущий фактор риска отсроченных сосудистых осложнений. Современные возможности контроля постпрандиальной гликемии включают использование препаратов инсулина не только ультракороткого, но и сверхбыстрого действия. Одним из препаратов сверхбыстрых инсулинов, доступных на сегодняшний день, является лекарственный препарат Люмжев® (inLisFast), содержащий в качестве действующего вещества инсулин лизпро. Ряд исследований сравнительной фармакокинетики и фармакодинамики inLisFast по сравнению с инсулином лизпро согласованно демонстрируют смещение фармакокинетического и фармакодинамического профиля влево, что говорит о более быстрой абсорбции, увеличении ранней экспозиции инсулина и уменьшении поздней экспозиции инсулина. Препарат inLisFast обеспечивает гибкость в регулировании режима приема пищи, что может играть значимую роль в оптимизации контроля гликемии и улучшении качества жизни пациентов с диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, инсулин лизпро, инсулин сверхбыстрого действия, постпрандиальная гликемия.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Галстян Г.Р., Титова В.В. Обзор данных сравнительной фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности лекарственного препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 2(5): 52–60. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-20

Review of data on comparative pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of the superfast insulin drug lispro

Demidova T.Y.[1], Galstyan G.R.[2], Titova V.V.[1]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.
[2] Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetes mellitus remains one of the main socially significant health problems worldwide. Glycemic control plays a key role in the prevention of all complications of diabetes mellitus. One of the most important factors in the overall control of glycemia in patients with both type 1 and type 2 diabetes mellitus is postprandial glucose levels, as a leading risk factor for delayed vascular complications. Modern possibilities for controlling postprandial glycemia include the use of not only ultrashort insulin preparations, but also ultrafast action. One of the superfast insulin preparations available today is the drug Lumzhev ® (inLisFast), which contains lyspro insulin as an active ingredient. A number of studies on the comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of inLisFast compared with insulin lispro consistently demonstrate a shift in the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile to the left, which indicates faster absorption, an increase in early insulin exposure and a decrease in late insulin exposure. inLisFast provides flexibility in the regulation of food intake, which can play a significant role in optimizing glycemic control and improving the quality of life of patients with diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, insulin lispro, ultrafast insulin, postprandial glycemia.

For citation: Demidova T.Y., Galstyan G.R., Titova V.V. Review of data on comparative pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of the superfast insulin drug lispro. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 2(5): 52–60. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-20

Введение

Распространенность сахарного диабета продолжает расти, увеличивая бремя для здравоохранения во всем мире. Снижение этого бремени требует раннего выявления тех, кто находится в группе риска, реализации эффективных профилактических стратегий и постоянного контроля метаболических факторов, приводящих к развитию осложнений сахарного диабета. Оптимизация контроля гликемии является ключевым фактором предупреждения хронических осложнений СД [1].

Считается, что постпрандиальный уровень глюкозы (ППГ) является ключевым компонентом общего контроля гликемии и основной целью для снижения развития сосудистых осложнений сахарного диабета. При этом вследствие отсутствия или снижения физиологического секреторного ответа на прандиальную нагрузку или резистентности к инсулину контроль ППГ по-прежнему является проблемой у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) или 2 типа (СД2) [2,3].

С целью наибольшего соответствия физиологической эндогенной реакции на прием пищи и минимизации отклонений ППГ необходимы препараты инсулинов сверхбыстрого действия. К значимым особенностям инсулинов сверхбыстрого действия можно отнести:

- практически немедленное начало действия после введения, что позволяет влиять на эндогенную продукцию глюкозы печенью в постпрандиальном состоянии, и особенно важно для предотвращения гипергликемии после поступления углеводов из пищи;
- короткая продолжительность действия и быстрый метаболизм в организме, что позволяет избежать риска гипогликемии и обеспечить лучший контроль гликемии;
- благодаря быстрому началу и короткой продолжительности действия большая гибкость в регулировании режима приема пищи, что способствует удобству и повышению удовлетворенности лечением и качества жизни пациентов;
- эффективный контроль гликемии способствует предотвращению осложнений сахарного диабета.

Анализ состава лекарственного препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия

Одним из препаратов сверхбыстрых инсулинов является лекарственный препарат Люмжев® (inLisFast). В качестве действующего вещества лекарственный препарат inLisFast содержит инсулин лизпро, который в организме пациента связывается с рецепторами инсулина, что приводит к снижению концентрации глюкозы в крови за счет стимулирования периферического потребления глюкозы скелетно-мышечными и жировыми клетками и ингибирования глюконеогенеза [4]. Лекарственный препарат inLisFast содержит то же действующее вещество, что и другие препараты инсулинов лизпро. В таблице далее представлен качественный состав лекарственных препаратов inLisFast и Хумалог® (inLis), содержащих одинаковое действующее вещество – инсулин лизпро, но характеризующихся разной скоростью наступления фармакологических эффектов в отношении динамики гликемии (табл. 1). Эти различия обеспечиваются различиями вспомогательных веществ.

Таблица 1.
Качественный состав лекарственных препаратов inLisFast и Хумалог® (inLis)

inLisFast	inLis
Действующее вещество (на 1 мл лекарственного препарата)	
200 МЕ инсулина лизпро (для лекарственной формы с концентрацией 200 МЕ/мл)	200 МЕ инсулина лизпро
Вспомогательные вещества	
трепростинил натрия	глицерол
натрия цитрата дигидрат	метакрезол
цинка оксид	цинка оксид
магния хлорида гексагидрат	трометамол
метакрезол	хлористоводородной кислоты раствор 10%
глицерол	натрия гидроксида раствор 10%
хлористоводородной кислоты раствор 10%	вода для инъекций
натрия гидроксида раствор 10%	
вода для инъекций	

Инсулин лизпро сверхбыстрого действия inLisFast 100 МЕ и 200 МЕ содержит два вспомогательных вещества (трепростинил и натрия цитрат), которые обеспечивают ускорение абсорбции и наступления эффектов инсулина лизпро по сравнению с препаратом inLis.

Введение натрия цитрата подкожно приводит к локальному повышению проницаемости сосудов [4, 5]. У пациентов с сахарным диабетом гипергликемия и продукты деградации глюкозы ассоциированы с окислительным стрессом и воспалением, что приводит к эндотелиальной дисфункции. В исследовании in vitro, в котором оценивали влияние цитрата на эндотелиальное воспаление, вызванное глюкозой и продуктами ее деградации, путем измерения изменений жизнеспособности, воспаления и функции первичных эндотелиальных клеток пупочной вены человека, было продемонстрировано, что цитрат улучшал функцию эндотелия за счет снижения маркеров воспаления и уменьшения диапедеза нейтрофилов. Авторы исследования предполагают, что цитрат может иметь терапевтический потенциал за счет уменьшения вызванного гипергликемией воспаления эндотелия и устранения эндотелиальной дисфункции [6].

Трепростинил является стабильным аналогом простациклина и был одобрен FDA для терапии легочной гипертензии в 2002 году [7]. Вырабатываемый преимущественно эндотелиальными клетками простациклин индуцирует периферическую вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток. В клиническом контролируемом плацебо исследовании I фазы было показано, что после подкожного болюсного введения трепростинила здоровым добровольцам в дипазоне доз 4–2000 нг наблюдалась локальная вазодилатация. При этом систем-

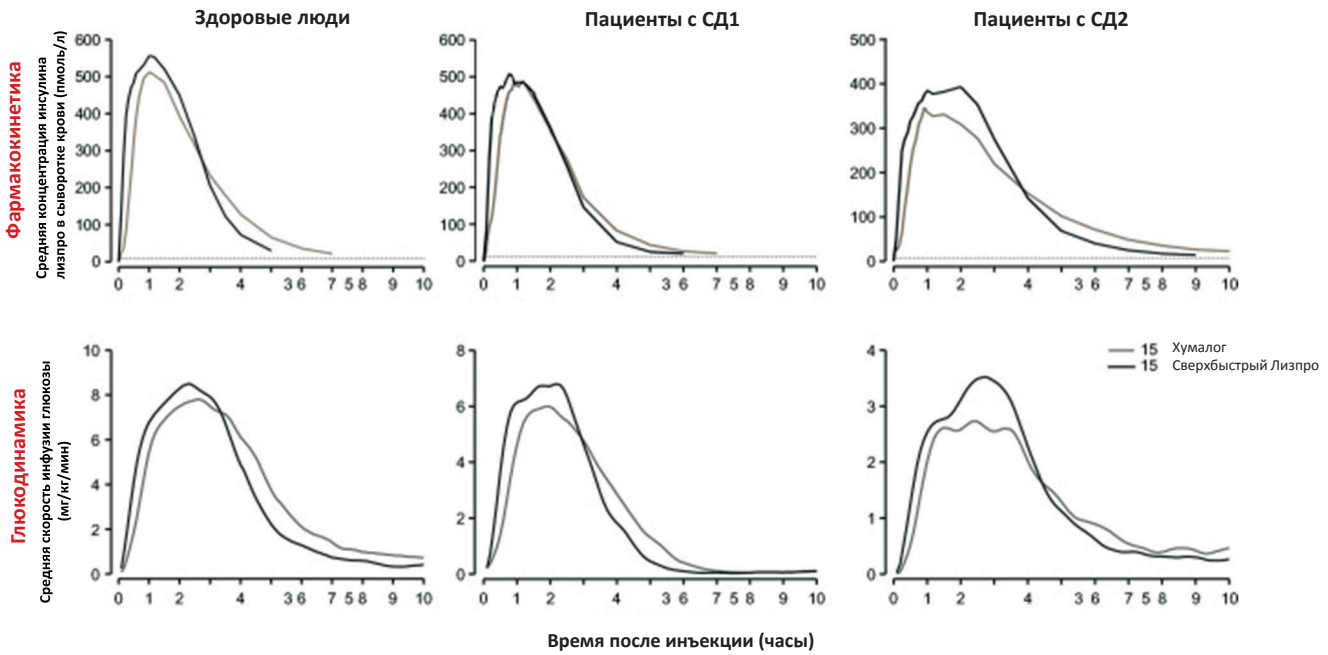


Рисунок 1. Профили концентрации препаратов инсулина лизпро и сверхбыстрого лизпро. Адаптировано из [2]

ная экспозиция не детектировалась для всех дозовых уровней, кроме двух максимальных – 1000 и 2000 нг. В данном исследовании не было обнаружено различий между группами введения трепростинила и плацебо в частоте нежелательных явлений, значений жизненно-важных показателей, параметров ЭКГ и реакций в месте введения. Совместное введение инсулина лизпро и микродоз трепростинила приводило к ускорению абсорбции инсулина и проявлению эффектов в отношении динамики гликемии, а кроме того, хорошо переносилось и было безопасным. Авторы исследования делают заключение, что совместное введение позволяет получить сверхбыстрый прандиальный инсулин [8].

В исследовании на модели кожи мышиного уха были продемонстрированы зависящие от времени изменения в морфологии кровеносных сосудов в осевом направлении, обусловленные введением препарата Люмжев [9].

Это наблюдение указывает на модификацию места инъекции вспомогательными веществами – натрия цитратом и трепростинилом. Среднее расширение, вызванное введением препарата inLisFast, через 45 минут после инъекции составило ~1,5 по сравнению с ~1,0 после введения препарата inLis. Не было зафиксировано расширения в латеральном направлении в первые 45 минут [9].

Обзор данных сравнительной фармакокинетики

В рамках объединенного анализа фармакокинетических и фармакодинамических данных были обобщены результаты 4 исследований [2]. Из четырех обобщенных исследований в 2 исследования включали здоровых добровольцев, в 1 исследование – пациентов с СД1 и в 1 исследование – пациентов с СД2. Суммарно объединенный анализ проведен на данных от 190 субъектов. Средний возраст в исследованиях находился в диапазоне от 32,0 до 68,5 лет. Средняя длительность заболевания составила примерно 18 лет у молодых взрослых пациентов с СД1, примерно 38 лет у пожилых пациентов с СД1 и примерно 17 лет у пациентов с СД2. Во всех четырех исследованиях препараты инсулина лизпро вводили подкожно.

В целом профили зависимости средней концентрации инсулина лизпро в сыворотке от времени были смещены влево после введения инсулина лизпро сверхбыстрого действия inLisFast по сравнению с таковыми после введения препарата inLis. Это наблюдение отражает ускорение абсорбции, снижение поздней экспозиции и более короткую длительность общей экспозиции инсулина лизпро после введения inLisFast по сравнению с препаратом inLis во всех рассмотренных популяциях (рис. 1).

Начало появления инсулина лизпро после введения inLisFast было на 4,8 минуты быстрее в объединенном анализе. Время до достижения ранней полумаксимальной концентрации (50% t_{max}) было на 14,0 минут раньше в объединенном анализе после введения inLisFast по сравнению с препаратом inLis. Ускорение абсорбции приводило к увеличению ранней экспозиции инсулина лизпро в системном кровотоке для всех популяций и всего диапазона доз. В объединенном анализе экспозиция инсулина лизпро за первые 15 минут увеличивалась в 7,5 раз после введения inLisFast по сравнению с препаратом inLis. Значимое увеличение экспозиции в объединенном анализе было продемонстрировано также для периодов 30 минут и 1 час после инъекции в 3,0 раза и в 1,5 раза по сравнению с inLis соответственно.

При оценке поздней экспозиции по результатам объединенного анализа наблюдали снижение экспозиции инсулина лизпро на 43% через 3 часа после введения inLisFast по сравнению с inLis. Позднее 50% t_{max} были снижены на 17,6 мин при использовании inLisFast по сравнению с препаратом inLis. В объединенном анализе продолжительность поздней экспо-

зиции была на 68,2 минуты короче в объединенном анализе с inLisFast по сравнению с inLis.

Общая экспозиция инсулина ($AUC_{0-\infty}$) и t_{max} были сопоставимы после введения inLisFast и препарата inLis в отдельных исследованиях и в объединенном анализе, при этом ускорение абсорбции инсулина лизпро и более короткая продолжительность экспозиции после введения inLisFast отражались в более высоком C_{max} по сравнению с inLis.

Результаты этого объединенного анализа согласуются другими фармакокинетическими исследованиями инсулина лизпро с многократным ежедневным подкожным введением (рис. 2) [10, 11].

в 5 раз по сравнению с препаратом inLis и inAsp (p-value для всех сравнений <0,002). Соответствующая поздняя экспозиция после введения inLisFast была значима: $AUC_{3-7\ ч}$ после введения inLisFast была ниже 54% по сравнению с препаратом inAspFast, на 49% по сравнению с препаратом inLis и на 61% по сравнению с препаратом inAsp (p-value для всех сравнений <0,0001). По сравнению с inLisFast поздний 50% t_{max} достигался на 9,5 минут позже после введения препарата inAspFast, на 13,8 минут позже после введения препарата inLis и на 21,1 минуту позже после введения препарата inAsp по сравнению с inLisFast (p-value для всех сравнений <0,05). Кроме того, продолжительность экспозиции инсулина

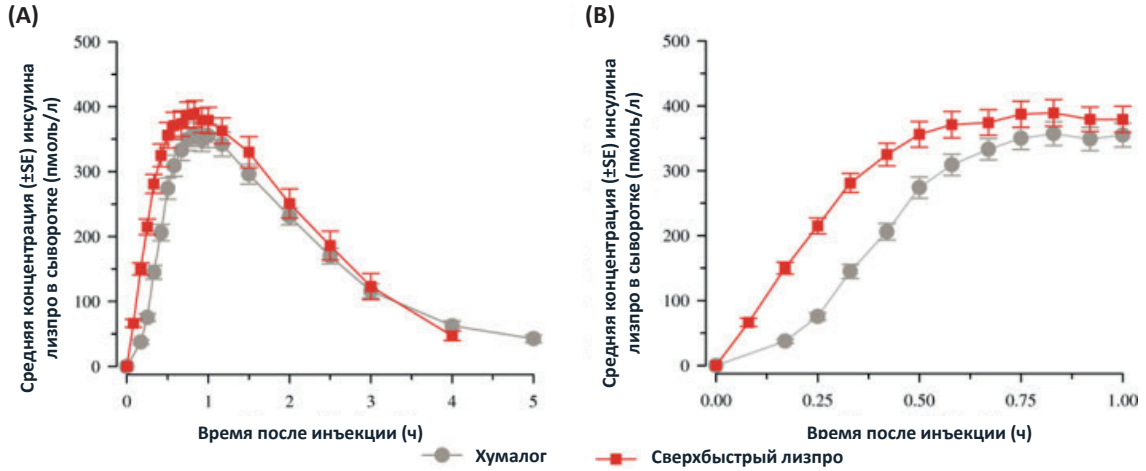


Рисунок 2. Профили средней концентрации инсулина лизпро в сыворотке. (A) профиль концентрации инсулина лизпро через 0–5 часов после инъекции; (B) профиль концентрации инсулина лизпро через 0–1 час после инъекции. Примечания: SE – стандартная ошибка. Адаптировано из [10]

Кроме того, было показано, что после непрерывного подкожного введения взрослым пациентам с СД1 наблюдалась схожая общая экспозиция с более быстрой абсорбцией инсулина лизпро из препарата inLisFast по сравнению с inLis [12].

В рандомизированном двойном слепом четырехпериодном перекрестном исследовании 1 фазы оценивали фармакокинетические профили инсулина после однократного подкожного введения препаратов inLisFast, inLis, Фиасп® (inAspFast) и Новорапид® (inAsp) пациентам с СД1 [13]. Субъектам вводили одинаковую индивидуализированную дозу каждого препарата подкожно непосредственно перед приемом стандартизированной жидкой пищи, содержащей 100 г углеводов, 26 г белков и 22 г жиров. Для сравнения 12 человек с инвалидностью получали один и тот же тестовый обед. В этом исследовании для inLisFast была показана значимо более быстрая абсорбция инсулина по сравнению со всеми другими препаратами в исследовании. Ранний 50% t_{max} после введения inLisFast достигался через 12,8 минут, что на 5,9 минуты быстрее по сравнению с препаратом inAspFast, на 12,5 минут быстрее по сравнению с препаратом inLis и на 13,9 минут быстрее по сравнению с препаратом inAsp (p-value для всех сравнений <0,0001). Более быстрая абсорбция инсулина из препарата inLisFast приводила к значимо более высокой ранней экспозиции: $AUC_{0-15\ мин}$ после введения inLisFast была больше в 1,5 раза по сравнению с препаратом inAspFast, в системном кровотоке после введения inLisFast была значимо короче: примерно на 45 минут по сравнению с препаратом inAspFast, на 47 минут по сравнению с препаратом inLis и на 50 минут по сравнению с препаратом inAsp (p-value для всех сравнений <0,001).

Обзор данных сравнительной фармакодинамики

В рамках того же объединенного анализа данных четырех исследований оценивали фармакодинамические параметры [2]. Все четыре исследования были эугликемическими клэмп-исследованиями, и только в одном исследовании на здоровых добровольцах использовали ручную технику клэмп -исследования.

Средние профили скорости инфузии глюкозы после введения inLisFast были смещены влево по сравнению с таковыми после введения препарата inLis, что отражает более быстрое начало действия инсулина, снижение позднего действие инсулина и более короткую продолжительность действия инсулина inLisFast. В объединенном анализе начало действия инсулина было на 10,3 минуты быстрее после введения inLisFast по сравнению с inLis. Более быстрое действие инсулина привело к увеличению количества глюкозы, вводимой в начале эугликемического клэмпа. Наибольшее увеличение наблюдалось в первые 30 минут после инъекции: в 3,1 раза после введения inLisFast по сравнению с препаратом inLis. Аналогично в объединенном анализе действие

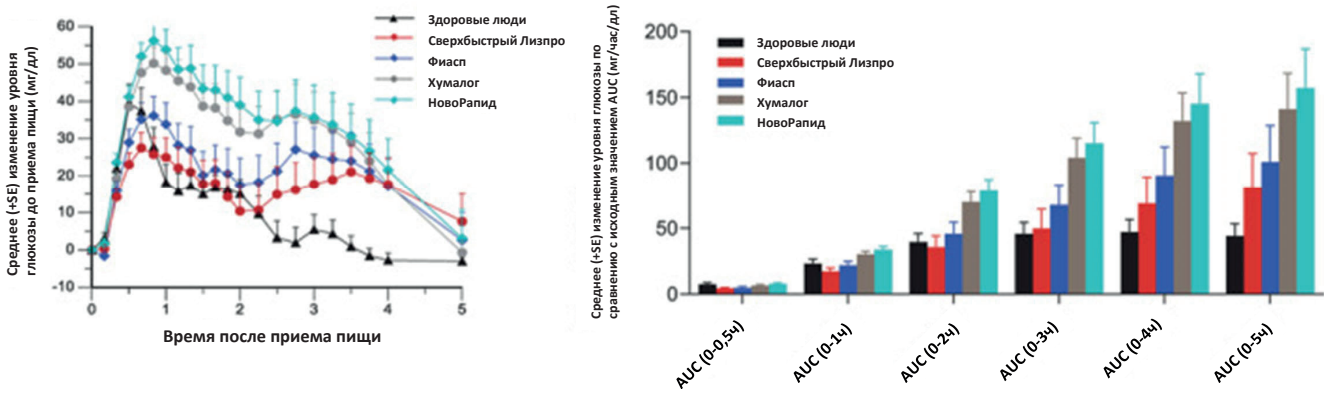


Рисунок 3. Фармакодинамические профили инсулинов быстрого и сверхбыстрого действия inLisFast, inLis, inAspFast и inAsp. Адаптировано из [13]

инсулина в первый час было увеличено в 1,7 раз после введения inLisFast по сравнению с inLis. Согласно объединенному анализу, раннее время достижения полумаксимальной скорости инфузии глюкозы 50% t_{Rmax} было на 12,3 минуты раньше после введения inLisFast по сравнению с таковым после введения препарата inLis.

Позднее действие инсулина после введения inLisFast было меньше по сравнению с inLis для всех изученных доз инсулина лизпро. Наиболее согласованное снижение было зафиксировано для общего количества глюкозы, введенной за период 4 ч – окончание клэмпа, $G_{tot,}$ 4 ч – окончание клэмпа, который был ниже на 35% (отношение 0,65) после введения inLisFast по сравнению с inLis. В объединенном анализе продолжительность действия инсулина была на 43,8 минуты короче, а позднее 50% t_{Rmax} достигалось на 37,9 мин раньше после введения препарата inLisFast по сравнению с препаратом inLis.

В объединенном анализе общее действие инсулина, оцениваемое общим количеством введенной глюкозы G_{tot}, было сходным. Более быстрое действие инсулина и более короткая продолжительность действия инсулина после введения inLisFast приводили к более высокой скорости введения глюкозы R_{max}: после введения inLisFast R_{max} был на 12% выше по сравнению с препаратом inLis.

В шестипериодном перекрестном исследовании сравнивали уровень ППГ в тесте с твердой пищей после введения inLisFast или inLis пациентам с СД1 и СД2 в моменты времени –15, 0 и +15 минут относительно начала приема пищи [10, 11].

В исследовании пища представляла собой типичный континентальный завтрак и была индивидуализирована для каждого субъекта исследования. Завтрак обеспечивал 30% суточных калорий, необходимых для поддержания веса, из которых 50% калорий приходились на углеводы, 30% – на жиры и 20% – на белки. В данном исследовании введение inLisFast приводило к более низким колебания ППГ у пациентов с СД1 и СД2 по сравнению с препаратом inLis при введении до, во время или после приема пищи. При этом не было обнаружено значимых различий между сравниваемыми препаратами при введении inLisFast во время еды (момент времени 0) и при введении препарата inLis перед едой (момент времени – 15 минут).

В ходе исследования непрерывного подкожного введения инсулин inLisFast показал значимо более раннее снижение уровня глюкозы и тенденцию к меньшим колебаниям ППГ по сравнению с препаратом inLis [12].

Кроме того, фармакодинамические профили инсулинов быстрого и сверхбыстрого действия оценивали также в рандомизированном двойном слепом четырехпериодном перекрестном исследовании 1 фазы после однократного подкожного введения препаратов inLisFast, inLis, inAspFast и inAsp пациентам с СД1 [13] (рис. 3).

В этом исследовании введение препаратов inLisFast и inAspFast приводило к более низким колебаниям уровня глюкозы в первые 4 часа после введения пищи по сравнению с препаратами inLis и inAsp соответственно. Это наблюдение указывает, что использование инсулинов с более быстрым действием улучшает контроль показателей ППГ. При этом наименьшие средние колебания глюкозы в исследовании наблюдались после введения inLisFast по сравнению с другими препаратами в исследовании. inLisFast продемонстрировал численно больший эффект снижения уровня глюкозы по сравнению другими исследуемыми инсулинами. Статистическая значимость достигалась в сравнении с препаратами inLis и inAsp в течение первых 5 часов после приема пищи. Максимальные колебания ППГ и колебания за 1 и 2 часа после приема пищи были статистически значимо ниже после введения inLisFast по сравнению с inLis и inAsp (p-value для всех сравнений <0,05) и численно ниже по сравнению с препаратом inAspFast. Через 2 часа после приема пищи inLisFast достигал наибольшего численного снижение уровня ППГ по сравнению с другими исследуемыми препаратам и, различия достигали статистической значимости в сравнениях с с inLis и inAsp. Кроме того, уровень ППГ через 2 часа после приема пищи и колебания глюкозы в течение 3 часов после приема пищи после введения inLisFast были наиболее близки к значениям у субъектов без сахарного диабета по сравнению с другими инсулинами в исследовании.

Обзор данных сравнительной эффективности и безопасности

Подтверждение эффективности и безопасности и оценка величины эффектов inLisFast были получены

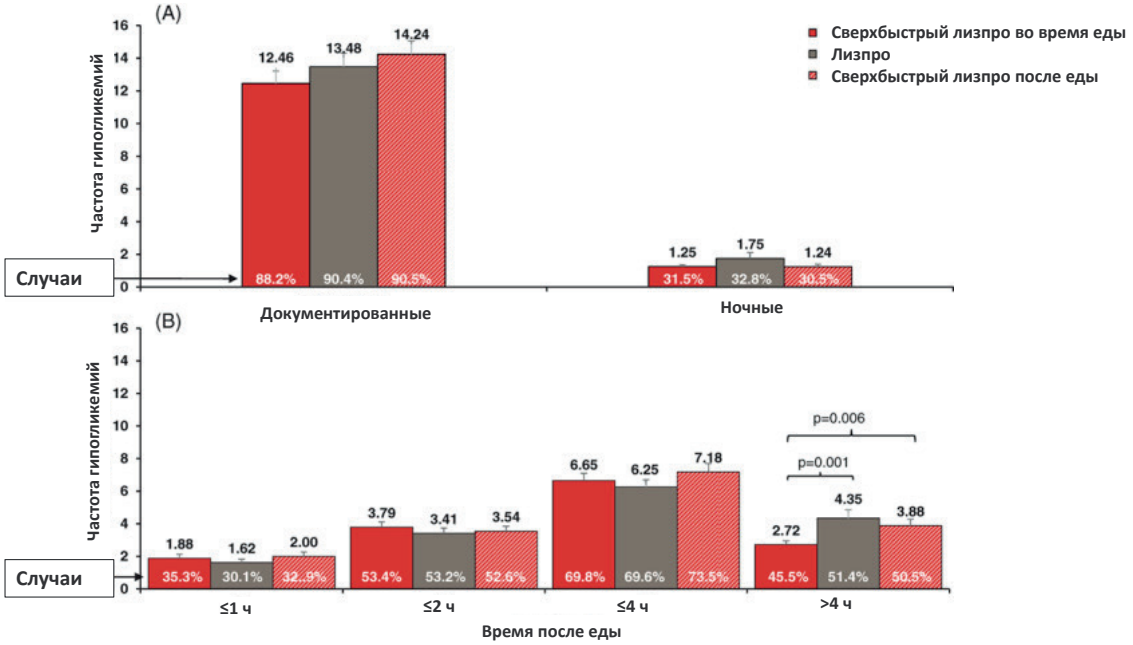


Рисунок 4. Частота возникновения и распространенность тяжелой, документированной и постпрандиальной гипогликемии в группах исследования PRONTO-T1D. (A) Общая частота и частота документированных и ночных гипогликемий. (B) Общая частота и частота развития гипогликемии после еды. Адаптировано из [14]

в трех опорных клинических исследованиях III фазы: PRONTO-T1D, PRONTO-T2D и PRONTO-Pump-2.

Исследование PRONTO-T1D было спланировано как рандомизированное международное исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности ИЛСД по сравнению с инсулином лизпро (Хумалог®, inLis) [14]. В исследовании участвовали 1222 взрослых пациентов с СД1. После вводного периода с целью оптимизации базального инсулина гларгина или деглюдека субъекты исследования были рандомизированы двойным слепым образом для введения во время приема пищи (0–2 минуты до приема пищи) inLisFast (n = 451) или inLis (n = 442) или открытым способом для введения inLisFast (n = 329) после приема пищи (через 20 минут после начала приема пищи). Первичной конечной точкой в исследовании было изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) от исходного до 26 недели. В качестве основного типа сравнения в данном исследовании была использована не меньшая эффективность с границей не меньшей эффективности 0,4%. Кроме того, оценивались колебания ППГ после приема стандартизированной пищи.

Анализ результатов исследования показал, что введение inLisFast во время и после приема пищи не менее эффективен по сравнению с inLis в отношении изменения HbA1c от исходного уровня до 26 недели. Полученная оценка разности между вмешательствами по первичной конечной точке составила –0,08% (95% доверительный интервал (ДИ): –0,16, 0,00) и +0,13%. (95% ДИ: 0,04, 0,22) для введения inLisFast во время и после приема пищи, соответственно. При этом введение inLisFast после приема пищи приводило к статистически значимо более высоким значениям HbA1c по сравнению с inLis (p-value = 0,003). Введение inLisFast во время еды показало превосходство над inLis в снижении 1- и 2-часовых колебаний ППГ после приема стандартизированной жидкой пищи. Полученные оценки разности между вмешательствами для этих конечных точек составили –1,55 ммоль/л (95% ДИ: –1,96, –1,14) и –1,73 ммоль/л (95% ДИ: –2,28, –1,18) через 1 и 2 часа (оба p-value < 0,001). Частота возникновения и распространенность тяжелой, документированной и постпрандиальной гипогликемии (<3,0 ммоль/л) были сходными между группами вмешательств, однако введение inLisFast во время приема пищи приводило к снижению частоты гипогликемии на 37% в период >4 часов после приема пищи (p-value = 0,013). (рис. 4)

Реакции в месте инъекции отмечались у 2,9% пациентов в группе введения inLisFast во время приема пищи, у 2,4% пациентов в группе введения inLisFast после приема пищи и у 0,2% в группе введения inLis. В целом распространенность нежелательных явлений, возникших во время лечения, была сходной в группах в исследовании.

Таким образом, результаты данного исследования продемонстрировали, что введение inLisFast во время и после приема пищи обеспечивает контроль гликемии, не менее эффективно по сравнению с inLis. Необходимо подчеркнуть, что при введении inLisFast во время еды достигался наилучший контроль ППГ.

Субъекты, вошедшие в двойную слепую часть исследования PRONTO-T1D, продолжили введение inLisFast перед приемом пищи (n = 451) и ИЛ перед приемом пищи (n = 442) в течение еще 26 недель в рамках расширения PRONTO-T1D, запланированного с целью оценки долгосрочной эффективности и безопасности [15].

Анализ результатов расширения PRONTO-T1D показал, что уровень HbA1c несколько повышался в течение длительного поддерживающего периода (недели 26–52) в обеих сравниваемых группах и составил 7,47% (inLisFast) и 7,54% (inLis) (рис. 5).

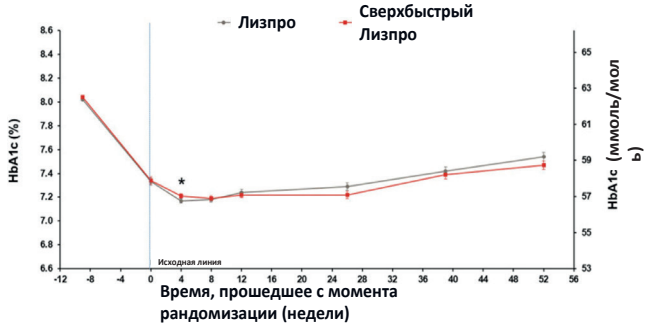


Рисунок 5. Анализ результатов расширения PRONTO-T1D: динамика уровня HbA1c в группах inLisFast и inLis. Адаптировано из [15]

Не было обнаружено статистически значимых различий изменения от исходного уровня HbA1c между группами на неделе 52. Среднее значение наименьших квадратов разности между вмешательствами составило –0,06% (95% ДИ: –0,16, 0,03). Доли пациентов с уровнем HbA1c < 7% на неделе 52 были схожими в группах (для inLisFast – 26,8%; для inLis – 24,5%). Анализ самостоятельно мониторируемого уровня глюкозы крови (СКГК) показал, что среднесуточный уровень глюкозы через 1 час после приема пищи (для inLisFast – 9,23 ммоль/л; для inLis – 10,14 ммоль/л) и через 2 часа после приема пищи (для inLisFast – 8,40 ммоль/л; для inLis – 9,53 ммоль/л) был статистически значимо ниже в группе введения inLisFast (p-value < 0,001).

Частота возникновения и распространенность тяжелой, документированной и постпрандиальной гипогликемии (< 54 мг/дл [3,0 ммоль/л]) были сходными в сравниваемых группах. При этом введение inLisFast приводило к снижению частоты гипогликемии на 31% в период >4 часов после приема пищи (p-value = 0,023). Реакции в месте инъекции были зарегистрированы у 3,3% пациентов из группы inLisFast и у 0,9% пациентов из группы inLis. Распространенность нежелательных явлений, возникших во время лечения, была сходной в сравниваемых группах.

В целом в этом исследовании было продемонстрировано поддержание контроля гликемии и улучшение ППГ при оценке с использованием СКГК через 52 недели при использовании inLisFast. Данное наблюдение свидетельствует о долгосрочной эффективности inLisFast у пациентов с СД1. Кроме того, в исследовании не было выявлено проблем с точки зрения долгосрочной безопасности.

Еще одно исследование, PRONTO-T2D, было спланировано как двойное слепое рандомизированное исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности inLisFast по сравнению с inLis (Хумалог®) [16] (рис. 6).

В исследовании участвовали 673 взрослых пациента с СД2. В рамках 8-недельного вводного периода пациенты получали базальный инсулин галргин или деглюдек в комбинации с прандиальным инсулином лизпро, после чего субъекты исследования были рандомизированы для введения за 0–2 минуты до приема пищи inLisFast (n = 336) или inLis (n = 337). Первичной конечной точкой в исследовании было также изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) от исходного до 26 недели. В качестве основного типа сравнения в данном исследовании была использована не меньшая эффективность с границей не меньшей эффективности 0,4%. Помимо этого, оценивались колебания ППГ после приема стандартизированной пищи.

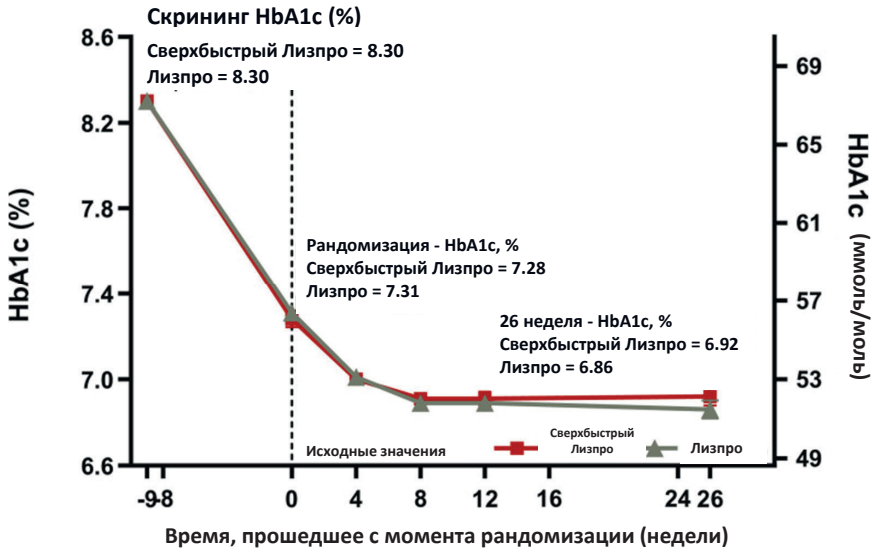


Рисунок 6. Результаты исследования PRONTO-T2D: сравнительная динамика HbA1C в группах применения inLisFast и inLis. Адаптировано из [16]

Анализ полученных результатов показал положительные изменения уровня HbA1c в обеих группах. Сравнение групп вмешательств позволило подтвердить не меньшую эффективность inLisFast по сравнению с inLis по первичной конечной точке. Полученная оценка разности между вмешательствами по первичной конечной точке составила 0,06% (95% ДИ: –0,05; 0,16). Среднее изменение уровня HbA1c составило –0,38% для inLisFast и –0,43% для inLis соответственно, а уровень HbA1c в конце лечения составил 6,92% и 6,86% соответственно. Введение inLisFast во время еды показало превосходство над inLis в снижении 1- и 2-часовых колебаний ППГ после приема стандартизированной жидкой пищи (рис. 7).

Полученные оценки разности между вмешательствами для этих конечных точек составили –0,66 ммоль/л (95% ДИ: –1,01, –0,30) и –0,96 ммоль/л (95% ДИ: –1,41, –0,52) через 1 и 2

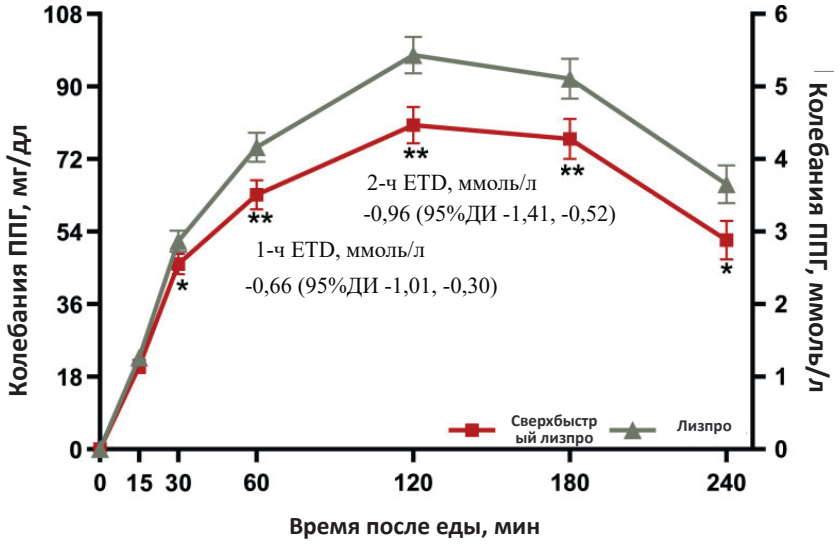


Рисунок 7. Результаты исследования PRONTO-T2D: 1- и 2-часовые колебания постпрандиальной гликемии после приема стандартизированной жидкой пищи в группах применения inLisFast и inLis. Примечания: ETD – расчетная разница в лечении; * *P* <0,05; ** *P* <0,001. *Адаптировано из* [16]

часа соответственно. Значимо более низкие колебания ППГ наблюдались в период 0,5–4 часа после приема пищи при введении inLisFast. В исследовании не было обнаружено значимых различий в частоте возникновения тяжелой или документированной гипогликемии (<3,0 ммоль/л). Распространенность нежелательных явлений, возникших во время лечения, была сходной в сравниваемых в исследовании группах.

По результатам этого исследования были сделаны выводы, что inLisFast не менее эффективен по сравнению с inLis в отношении уровня HbA1c и превосходит inLis в отношении контроля ППГ у пациентов с СД2.

Помимо исследований введения инсулина посредством множественных ежедневных инъекций было проведено исследование эффективности и безопасности непрерывной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулиновой помпы Medtronic MiniMed.

Исследование PRONTO-Pump-2 было спланировано как рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы с участием 432 взрослых пациентов с СД1, которые и до исследования использовали непрерывную подкожную инфузию инсулина (НПИИ). Субъекты исследования были рандомизированы для введения inLisFast (n = 215) или inLis (n = 217) посредством НПИИ в течение 16 недель лечения. В исследовании НПИИ использовался для доставки и базального, и болюсного инсулина, при этом болюсные дозы вводились за 0–2 минуты до приема пищи. Как и в предыдущих исследованиях, первичной конечной точкой было изменение от исходного уровня HbA1c. Не меньшая эффективность также использовалась как основной тип сравнения, граница не меньшей эффективности была установлена равной 4,4 ммоль/моль [0,4%]. Кроме того, в этом исследовании оценивали ППГ после приема стандартизированной пищи и время нахождения гликемии в целевом диапазоне 70–180 мг/дл.

Анализ результатов исследования подтверждает не меньшую эффективность inLisFast по сравнению в inLis. Разница средних значений изменений HbA1c методом наименьших квадратов между вмешательствами составила 0,3 ммоль/моль (95% ДИ: –0,6, 1,2) или 0,02% (95% ДИ: –0,06, 0.11). inLisFast подтвердил превосходство над inLis в контроле ППГ через 1 и 2 часа после приема стандартизированной пищи. Для данной конечной точки разность средних значений методом наименьших квадратов составила –1,34 ммоль/л (95% ДИ: –2,00, –0,68) или –24,1 мг/дл (95% ДИ: –36,0, –12,2) через 1 час и –1,54 ммоль/л (95% ДИ: –2,37, –0,72) или –27,8 мг/дл (95% ДИ: –42,6, –13,0) через 2 часа (оба p-value < 0,001). Время нахождения гликемии в целевом диапазоне и время гипергликемии были сходными в группах, однако inLisFast приводил к значимо меньшему времени в диапазоне гипогликемии (<3,0 ммоль/л [54 мг/дл]) в течение дневного времени, ночного времени и 24-часового периода. Разность средних значений времени гипогликемии методом наименьших квадратов составила –0,41%, –0,97% и –0,52% за дневной, ночной и суточный период соответственно (все p-value < 0,05). Распространенность нежелательных явлений, возникших во время лечения, была выше в группе введения inLisFast (60,5% в группе ИЛСД (n = 130) и 44,7% (n = 97) в группе inLis). В большей мере различия были обусловлены реакциями в месте инфузии и болью в месте инфузии. Большинство этих явлений (94%) характеризовались легкой или средней степень тяжести, при этом семь (3,3%) пациентов, получавших inLisFast, прекратили введение препарата из-за реакций в месте инфузии (6 пациентов в течение первых 4 недель лечения и 1 пациент в период между 4 и 6 неделями после начала лечения). Частота развития тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза была схожей в исследуемых группах.

Таким образом, в данном исследовании препарат inLisFast подтвердил свою эффективность в отношении изменения уровня HbA1c, а также превосходство над inLis в контроле ППГ и длительности гипогликемии, однако с более частыми реакциями в месте введения.

Заключение

В рассмотренных исследованиях фармакокинетики и фармакодинамики inLisFast по сравнению с inLis согласованно демонстрировал смещение фармакокинетического и фармакодинамического профиля влево, что говорит о более быстрой абсорбции, увеличении ранней экспозиции инсулина и уменьшении поздней экспозиции инсулина. Общая экспозиция инсулина и эффекты инсулина были схожими при введении inLisFast и inLis, то есть перевод пациентов с inLis на inLisFast не требует конвертации дозы. По сравнению с препаратами inAspFast, inLis и inAsp inLisFast показал наиболее быструю абсорбцию инсулина, наибольшую раннюю экспозицию инсулина и наименьшую позднюю экспозицию инсулина. Колебания уровня глюкозы плазмы в течение первых 3 часов после приема пищи при введении inLisFast были наиболее близки к таковым у здоровых субъектов. inLisFast улучшил контроль ППГ по сравнению с другими инсулинами быстрого действия.

В рассмотренных исследованиях эффективности и безопасности inLisFast подтвердил не меньшую эффективность по сравнению с inLis в изменении от исходного уровня HbA1c. Кроме того, inLisFast при введении во время приема пищи согласованно демонстрировал превосходство в отношении контроля ППГ у пациентов с СД1 и СД2 при введении посредством множественных ежедневных инъекций или НПИИ.

Распространенность и частота тяжелой гипогликемии были сходными в группах введения ИЛСД и ИЛ во всех исследованиях. Реакции в месте введения, возникшие во время лечения, чаще возникали после введения inLisFast, при этом в большинстве своем эти реакции были легкой или умеренной степени тяжести.

Таким образом, благодаря быстроте наступления эффекта и способности обеспечивать гибкость в регулировании режима приема пищи inLisFast играют значимую роль в оптимизации контроля гликемии и улучшении удовлетворенности лечением и качества жизни пациентов с диабетом.

Литература/References

1. Seaquist ER. Addressing the burden of diabetes. JAMA. 2014 Jun 11;311(22):2267–8. doi: 10.1001/jama.2014.6451.
2. Leohr J, Dellva MA, Carter K, LaBell E, Linnebjerg H. Ultra Rapid Lispro (URLi) Accelerates Insulin Lispro Absorption and Insulin Action vs Humalog® Consistently Across Study Populations: A Pooled Analysis of Pharmacokinetic and Glucodynamic Data. Clin Pharmacokinet. 2021 Nov;60(11):1423–1434. doi: 10.1007/s40262-021-01030-0.
3. Madsbad S. Impact of postprandial glucose control on diabetes-related complications: How is the evidence evolving? J Diabetes Complications. 2016 Mar;30(2):374–85. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.09.019.
4. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЛюмжевТМ (РУ ЛП-008313): https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6d7618d0-c1d5–412a-9f69–757236e0ba6b
5. Heise T, Piras de Oliveira C, Juneja R, Ribeiro A, Chigutsa F, Blevins T. What is the value of faster acting prandial insulin? Focus on ultra rapid lispro. Diabetes Obes Metab. 2022 Sep;24(9):1689–1701. doi: 10.1111/dom.14773.
6. Bryland A, Wieslander A, Carlsson O, Hellmark T, Godaly G. Citrate treatment reduces endothelial death and inflammation under hyperglycaemic conditions. Diab Vasc Dis Res. 2012 Jan;9(1):42–51. doi: 10.1177/1479164111424297. Epub 2011 Nov 1.
7. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Remodulin, New Drug Application (NDA): 021272, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021272
8. Pratt E, Leohr J, Heilmann C, Johnson J, Landschulz W. Treprostinil causes local vasodilation, is well tolerated, and results in faster absorption of insulin lispro. Diabetes, 2017, 66, A253
9. Khadria A, Paavola CD, Maslov K, Valenzuela FA, Sperry AE, Cox AL, et al. Photoacoustic imaging reveals mechanisms of rapid-acting insulin formulations dynamics at the injection site. Mol Metab. 2022 Aug;62:101522. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101522.
10. Kazda C, Leohr J, Liu R, Reddy S, Dellva MA, Loh MT, et al. Ultra rapid lispro (URLi) shows accelerated pharmacokinetics and greater reduction in postprandial glucose versus Humalog® in patients with type 1 diabetes mellitus in a randomized, double-blind meal test early-phase study. Diabetes Obes Metab. 2022 Feb;24(2):196–203. doi: 10.1111/dom.14563.
11. Leohr J, Kazda C, Liu R, Reddy S, Dellva MA, Matzopoulos M, et al. Ultra-rapid lispro shows faster pharmacokinetics and reduces postprandial glucose excursions versus Humalog® in patients with type 2 diabetes mellitus in a randomized, controlled crossover meal test early phase study. Diabetes Obes Metab. 2022 Feb;24(2):187–195. doi: 10.1111/dom.14561.
12. Christof M. Kazda, Jennifer Leohr, Rong Liu, Thomas Hardy, Shobha Reddy, Shane P.C. Chua, Xiaonan Guo, Ulrike Hovelmann, Christoph Kapitza. Ultra-rapid Lispro (URLi) Shows Faster Absorption of Insulin Lispro vs. Humalog® during Insulin Pump (CSII) Use in Patients with T1D. Diabetes 1 July 2018; 67 (Supplement_1): 1006–P.
13. Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, LaBell E, Zijlstra E, Kapitza C, et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: A phase 1 randomized, crossover study. Diabetes Obes Metab. 2020 Oct;22(10):1789–1798. doi: 10.1111/dom.14094.
14. Klaff L, Cao D, Dellva MA, Tobian J, Miura J, Dahl D, et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: Results from the 26-week PRONTO-T1D study. Diabetes Obes Metab. 2020 Oct;22(10):1799–1807. doi: 10.1111/dom.14100.
15. Bue-Valleskey J, Klaff L, Cho JI, Dellva MA, Schloot NC, Tobian J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Ultra Rapid Lispro (URLi) in Adults with Type 1 Diabetes: The PRONTO-T1D Extension. Diabetes Ther. 2021 Feb;12(2):569–580. doi: 10.1007/s13300-020-00987-8.
16. Blevins T, Zhang Q, Frias JP, Jinnouchi H, Chang AM; PRONTO-T2D Investigators. Randomized Double-Blind Clinical Trial Comparing Ultra Rapid Lispro With Lispro in a Basal-Bolus Regimen in Patients With Type 2 Diabetes: PRONTO-T2D. Diabetes Care. 2020 Dec;43(12):2991–2998. doi: 10.2337/dc19-2550.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600–9796. ORCID: https://ORCID.org/0000-0001-6385-540X
Галстян Гагик Радикович – д.м.н., профессор, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. eLibrary SPIN: 9815–7509, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6581-4521; e-mail: galstyangagik964@gmail.com
***Титова Виктория Викторовна** – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru
*Автор, ответственный за контакт с редакцией: meteora-vica@mail.ru

Рукопись получена 12.04.2024. **Рецензия получена** 06.05.2024. **Принята к публикации** 14.05.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests

Tatiana Yu Demidova – Doc. Sci. (Med.), Professor, head of department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600–9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com.
Gagik R. Galstyan – Doc. Sci. (Med.), Professor. Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia. eLibrary SPIN: 9815–7509, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6581-4521; e-mail: galstyangagik964@gmail.com
***Victoria V. Titova** – assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru
*Corresponding author meteora-vica@mail.ru

Received: 12.04.2024. **Revision Received:** 06.05.2024. **Accepted:** 14.05.2024.

СЕГОДНЯ МЫ СОЗДАЕМ ЗАВТРА

ГЕРОФАРМ

197046, г. Санкт- Петербург,
ул. Чапаева 15, корп. 2В,
б/ц Сенатор
Тел.: +7(812)703-79-75
e-mail: inform@geropharm.ru
www.geropharm.ru

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-19
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

70 лет применения метформина. Успехи и достижения

Теплова А.С., Богачева Т.Л., Тимофеева А.Е., Стегачева Д.С.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Первые упоминания о метформине появились около 100 лет назад. С того момента эволюция мнений о метформине претерпела значительные изменения. В последние десятилетия активного использования данного препарата открылся широкий спектр положительных свойств метформина как в отношении метаболического здоровья, так и касательно совершенно неожиданных аспектов длительности и качества жизни. Данный обзор сфокусирован на актуальных свойствах метформина и перспективах повышения популярности данного препарата среди пациентов и медицинских специалистах с точки зрения потенциальной пользы для здоровья населения.

Ключевые слова: метформин, инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, сахарный диабет 2 типа, сахароснижающие препараты.

Для цитирования: Теплова А.С., Богачева Т.Л., Тимофеева А.Е., Стегачева Д.С. 70 лет применения метформина. Успехи и достижения. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 2(5): 62–65. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-19

70 years of metformin use. Success and achievements

Teplova A.S., Bogacheva T.L., Timofeeva A.E., Stegacheva D.S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The first mention of metformin appeared about 100 years ago. Since then, the evolution of opinions about metformin has undergone significant changes. In recent decades, the active use of this drug has revealed a wide range of positive properties of metformin both in relation to metabolic health and completely unexpected aspects of longevity and quality of life. This review focuses on the current properties of metformin and the prospects for increasing the popularity of this drug among patients and medical professionals in terms of potential public health benefits.

Keywords: metformin, insulin resistance, disorders of carbohydrate metabolism, type 2 diabetes mellitus, hypoglycemic drugs.

For citation: Teplova A.S., Bogacheva T.L., Timofeeva A.E., Stegacheva D.S. 70 years of metformin use. Success and achievements. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 2(5): 62–65. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-19

Введение

Сахароснижающие свойства метформина были обнаружены еще в начале прошлого века, при этом история открытия данного препарата и его эффектов в отношении снижения гликемии представляет особый интерес. На протяжении последующих лет появлялись различные позиции в отношении применения метформина, однако с конца 1950-х годов он прочно закрепился в лечебной практике в качестве эффективного и безопасного сахароснижающего препарата [1]. Высокая гипогликемическая эффективность позволяет рассматривать метформин в качестве надежного элемента терапии СД2. В то же время низкий риск гипогликемии, отсутствие большого количества нежелательных явлений позволяют назначать метформин широкому кругу пациентов. Наконец, таблетированная форма и приемлемая для большинства населения стоимость делают данный препарат широко доступным. Совокупность всех перечисленных качеств, наряду с патогенетической направленностью на инсулинорезистентность и широким спектром плейотропных эффектов, позволяют называть метформин «золотым стандартом» терапии СД2 и рекомендовать его всем пациентам в составе комбинированной терапии.

Помимо СД2, метформин активно применяется у пациентов с предиабетом. В соответствии с алгоритмами специализированной помощи больным с СД2, наряду с модификацией образа жизни в виде коррекции питания и увеличения физической активности, метформин является единственным разрешенным для применения сахароснижающим препаратом, своевременное назначение которого позволяет минимизировать риски развития осложнений и пролонгировать стадию начальных нарушений углеводного обмена, отсрочив наступление СД2 [2].

Одним из наиболее популярных направлений исследования свойств метформина в настоящее время является его применение у пациенток с СПКЯ. В РФ может иметь место только назначение метформина off-label, однако появляется все больше данных о повышении шансов наступления беременности, уменьшения

проявлений гиперандрогении, нормализации менструального цикла и других проявлениях положительной динамики СПКЯ у пациенток, поучающих метформин. Помимо СПКЯ, еще одним аспектом применения метформина в контексте репродуктивного здоровья является его использование во время беременности. В США и ряде стран Европы использование метформина в качестве терапии нарушений углеводного обмена у беременных пациенток официально разрешено [3–5]. Имеются убедительные данные о прохождении лишь незначительных концентраций препарата через гематоплацентарный барьер и минимальный риск для будущего ребенка [6]. Однако в настоящее время исследования на популяции беременных пациенток еще продолжаются.

Не менее актуальным предметом обсуждения в отношении метформина является его широкий спектр плейотропных свойств. Кардиопротекция, нефропротекция, онкопротекция, улучшение течения полинейропатии, метаболически ассоциированной жировой болезни печени – лишь немногие из положительных свойств, присваиваемых метформину.

Тем не менее, присутствует ряд предубеждений о том, что метформин как традиционный препарат отходит на второй план, уступая инновационным сахароснижающим препаратам. Однако, несмотря на длительную историю применения метформина, сложно назвать какие-либо из других сахароснижающих препаратов равными ему по эффективности, безопасности и количеству плейотропных эффектов.

Механизм сахароснижающего действия метформина

Известно, что в основе сахаронснижающего эффекта метформина лежит влияние на инсулинзависимые ткани: уменьшение инсулинорезистентности в мышечной и жировой ткани, а также снижение синтеза глюкозы в печени. Актуальные исследования свидетельствуют о том, что наибольшая роль среди данных процессов отводится происходящим в печени. Также на передний план выходят модификация кишечной микробиоты (КМ) и другие кишечные эффекты метформина [7]. Известно, что использование метформина приводит к снижению абсорбции глюкозы в проксимальных отделах тонкого кишечника, что, вероятнее всего, ассоциировано с повышением утилизации глюкозы энтероцитами и повышением продукции лактата из-за анаэробного метаболизма. Механизмы, лежащие в основе данных процессов, до сих пор дискутабельны. Существует предположение, что важная роль отводится перераспределению транспортеров GLUT-2 на апикальной мембране энтероцитов и повышению экспрессии кишечных НГЛТ-2 [8]. Известны эффекты метформина в отношении повышения уровня ГПП-1, хотя механизмы данных изменений не изучены. Предположение о том, что метформин каким-либо образом влияет на дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4), в литературе описывается как маловероятное, несмотря на то, что несколько исследований на мышах и небольшое количество клинических исследований in vivo выявили снижение активности ДПП-4 при приме метформина [9,10]. Наиболее очевидным является предположение о прямом стимулирующем влиянии метформина на L-клетки кишечника, повышающем синтез ГПП-1 [11,12]. Также предполагается непрямое влияние метформина на повышение продукции ГПП-1 посредством повышения концентрации желчных кислот в просвете кишечника и активации особых TGR5 рецепторов желчных кислот, располагающихся на L-клетках [13].

Влияние на кишечную микробиоту

Механизмы влияния метформина на КМ до сих пор малоизучены, кроме того, отсутствуют однозначные данные о характере изменения состава и метаболической активности метформина под влиянием КМ. Тем не менее, в связи с расширением возможностей и появлением новых методик исследования КМ, в направлении изучения влияния метформина на состав и метаболическую функцию КМ проводится все больше клинических исследований. Так, например, количество публикаций, посвященных взаимодействиям метформина и КМ, за 10 лет с 2012 года по 2022 увеличилось на 140% [14]. В метаанализе Petakh и соавт. приводятся противоречивые данные об изменении биоразнообразия КМ: у здоровых пациентов наблюдалось снижение общего биоразнообразия, у пациентов с ожирением не отмечалось изменений, а у пациентов с впервые выявленным СД2 было выявлено повышение биоразнообразия КМ [15]. Также приводятся данные об изменении у пациентов, получающих метформин, состава КМ за счет повышения уровня Akkermansia muciniphila, участвующих в деградации муцина, а также бактерий-продуцентов основных короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), представляющих собой метаболиты КМ, выполняющие роль посредников между составом КМ и метаболическим здоровьем [16]. Не менее важно понимание влияния метформина на степень бактериальной эндотоксинемии [17].

Метформин и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

СД2 является фактором риска развития у пациента метаболически ассоциированной алкогольной болезни печени (МАЖБП). Наряду с СД2 к факторам риска также можно отнести ожирение и дислипидемию, вносящие равноценный негативный вклад в развитие и течение данной патологии. В свою очередь, течение МАЖБП также может негативно сказываться на СД2: нарушение процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, происходящих в печени, является одним из патогенетических звеньев СД2. Таким образом, взаимовлияние данных заболеваний представляет собой замкнутый круг. Помимо того, что метформин является приоритетным препаратом для назначения пациентам по поводу СД2, все большее количество данных свидетельствует об успешности терапии метформином в отношении улучшения течения МАЖБП. Таким образом, один препарат вносит существенный вклад в решение обеих проблем, усугубляющих друг друга.

Исследования in vitro продемонстрировали, что при менение метформина может быть ассоциировано с снижением аккумуляции липидов и синтеза жирны кислот de novo [18]. Механизмом, лежащим в основ данного наблюдения, предположительно является ин гибирование фосфорилирования ацетил-коА-карбокси лазы благодаря AMPK, а также влияние метформина н повышение чувствительности лептиновых рецепторов что в свою очередь способствует снижению синтеза жир ных кислот в печени и активирует их бета-окислени [19]. В литературе также подробно описываются моле кулярные механизмы влияния метформина на уменьше ние окислительного стресса и воспаления в печени [20]. Помимо этого, течение МАЖБП при использовании метформина улучшается вследствие его прямого воздействия на деградацию внутриклеточных липидов посредством активации процессов аутофагии [20]. Влияние метформина на МАЖБП активно изучается как в качестве монотерапии, так и в комбинации и в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [21]. Однако в настоящее время спектр исследований в основном представлен преклиническими исследованиями на животных или in vitro. Трудность выполнения клинических исследований связана с особенностями диагностики МАЖБП. Высокая вероятность осложнений биопсии печени делает невозможной морфологическую оценку течения заболевания, а диагностика с использованием неинвазивных методов не вносит достаточно ясности в понимание динамики течения заболевания. Тем не менее, имеющиеся в данный момент знания о патогенезе и особенностях течения МАЖБП у пациентов с СД2 позволяют рассматривать метформин как средство, потенциально улучшающее течение обеих патологий.

Использование в терапии заболеваний репродуктивной системы

К достижениям в области применения метформина можно отнести расширение показаний к его применению в вопросах, касающихся репродуктивного здоровья и беременности. В ряде стран метформин активно используется для лечения на протяжении всей беременности. В частности, специалисты Американской диабетологической ассоциации предлагают использовать метформин как препарат второй линии во время беременности, в то время как преферентное значение отдается инсулину [3]. Специалисты Канадской диабетологической ассоциации говорят об использовании метформина как альтернативы инсулину, но только у пациенток с ГСД [4]. Научные общества медицинских специалистов Италии подчеркивают возможность применения метформина во время беременности в дополнение к инсулинотерапии с целью уменьшения дозировки инсулина и коррекции массы тела у пациенток с ожирением [5]. В Алгоритмах специализированной помощи пациентам с сахарным диабетом в настоящий момент отсутствует упоминание о допустимости применении метформина во время беременности [2].

В прегравидарной подготовке метформин назначается женщинам по поводу имеющихся нарушений углеводного обмена с целью поддержания нормогликемии, снижения массы тела, повышения чувствительности к инсулину, снижения гиперинсулинемии и реализации большого количества других плейотропных эффектов. Несмотря на то, что назначение метформина при СПКЯ без имеющихся нарушений углеводного обмена с с целью снижения инсулинорезистентности, массы тела и улучшения метаболических показателей – это off-label, существует потенциальный механизм восстановления овуляции и повышения шансов наступления беременности на фоне его приема.

Особый интерес представляет применение метформина во время беременности у пациенток с СПКЯ. Считается, что метформин может оказывать влияние на развитие плода, даже если он принимался только в рамках прегравидарной подготовки, благодаря его длительному действию в организме после успешной овуляции у женщин с СПКЯ, и способствовать поддержанию метаболического контроля у женщин с предшествующим беременности СД или лечении ГСД. Ряд исследований продемонстрировали, что у беременных с СПКЯ лечение метформином с конца первого триместра до родов может снизить риск позднего самопроизвольного прерывания беременности и преждевременных родов, но не предотвращает развитие ГСД [22].

Метформин и старение

Старение является процессом, которого невозможно избежать, однако его наступление можно несколько отсрочить, благодаря ведению здорового образа жизни, коррекции имеющейся патологии и использованию современных технологий. Как выясняется в последние годы, одной из подобных технологий является применение метформина, а именно его клеточные эффекты. Механизмы, с помощью которых метформин влияет на процесс старения, частично зависят от регуляции метаболизма глюкозы. Ингибируя митохондриальный комплекс I, метформин снижает эндогенную выработку активных форм кислорода (АФК) и, следовательно, уменьшает повреждение ДНК. Активируя аденозинмонофосфат активируемую протеинкиназу (AMPK), метформин способен ослаблять клеточное воспаление. Метформин также приводит к снижению уровня инсулина и подавляет передачу сигналов IGF-1 и mTOR, все это вместе приводит к подавлению воспаления и аутофагии, что благоприятно сказывается на противодействии процессу старения [23].

Помимо этого, метформин улучшает течение возраст-ассоциированных заболеваний: уменьшает симптомы депрессии [24], улучшает когнитивные функции, в том числе у пациентов с болезнью Альцгеймера [25], а также в целом повышает качество жизни пожилых пациентов [26].

Учитывая все вышесказанное, метформин может быть перспективным препаратом в борьбе со старением и возраст-ассоциированными заболеваниями как у пациентов с СД2, так и у пациентов без нарушений углеводного обмена [27].

Заключение

Длительная история применения метформина в качестве эффективного и безопасного сахароснижающего препарата по праву позволяет называть его «золотым стандартом» лечения СД2. Патогенетическая направленность на инсулинорезистентность в мышечной и жировой ткани, регуляцию процессов синтеза глюкозы в печени выделяет метформин среди других сахароснижающих препаратов, а регулярно пополняющийся список плейотропных свойств уравнивает его популярность с инновационными сахароснижающими препаратами. Спектр показаний к применению метформина в настоящее время продолжает расширяться. Вероятно, в обозримом будущем повысится частота его использования не только в аспектах углеводного обмена, но и по поводу целого ряда других заболеваний.

Литература/References

1. Юбилей МЕТФОРМИНА: 2007 год – 50 лет применения. Сахарный диабет. 2007; 10(4):71–71. https://doi.org/10.14341/2072–0351–5872
2. Дедов И. И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б. et al. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1–157. https://doi.org/10.14341/DM13042
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee: 15 Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care. 2022; 45:232–43. doi: 10.2337/dc22-S015
4. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, D. S. Feig, H. Berger, L. Donovan, A. Godbout, T. Kader, E. Keely et al. Diabetes and pregnancy. Can. J. Diabetes 42, 255–82 (2018). 10.1016/j.jcjd.2017.10.038
5. Sciacca L, Bianchi C, Burlina S, Formoso G, Manicardi E, Sculli MA, et al. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: metformin use in pregnancy. Acta Diabetol. 2023; 60:1421–37. doi: 10.1007/S00592-023-02137-5/TABLES/15
6. Nguyen L, Chan SY, Teo AKK. Metformin from mother to unborn child – Are there unwarranted effects? EBioMedicine. 2018 Sep;35:394–404. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.08.047
7. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. Endocr Rev. 2021 Jan 28;42(1):77–96. doi: 10.1210/endrev/bnaa023
8. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2019 Oct;15(10):569–589. doi: 10.1038/s41574-019-0242-2
9. Fadini GP, Albiero M, Menegazzo L, de Kreutzenberg SV, Avogaro A. The increased dipeptidyl peptidase-4 activity is not counteracted by optimized glucose control in type 2 diabetes, but is lower in metformin-treated patients. Diabetes Obes Metab. 2012;14:518–522. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01550.x
10. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese non-diabetic subjects. Diabetes Care. 2001;24:489–494. doi: 10.2337/diacare.24.3.489
11. Yi F, Sun J, Lim GE, Fantus IG, Brubaker PL, Jin T. Cross talk between the insulin and Wnt signaling pathways: evidence from intestinal endocrine L cells. Endocrinology. 2008; 149:2341–2351. doi: 10.1210/en.2007-1142
12. Huang Y, Lou X, Jiang C, Ji X, Tao X, Sun J, Bao Z. Gut microbiota is correlated with gastrointestinal adverse events of metformin in patients with type 2 diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Nov 17; 13:1044030. doi: 10.3389/fendo.2022.1044030
13. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. Diabetologia. 2016 Mar;59(3):426–35. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9
14. Shu Y, Li W, Hu Q, Xiong D. Bibliometrics and visual analysis of metformin and gut microbiota from 2012 to 2022: A systematic review. Medicine (Baltimore). 2023 Dec 15;102(50): e36478. doi: 10.1097/MD.0000000000036478
15. Pavlo Petakh, Kamyshna I, Kamyshnyi A. Effects of metformin on the gut microbiota: A systematic review. Mol Metab. 2023 Nov;77:101805. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101805
16. Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarakis S. Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes. Hormones (Athens). 2019 Jun;18(2):141–144. doi: 10.1007/s42000-019-00093-w
17. Zhou C, Peng B, Qin Z, Zhu W, Guo C. Metformin attenuates LPS-induced neuronal injury and cognitive impairments by blocking NF-κB pathway. BMC Neurosci. 2021 Nov 26;22(1):73. doi: 10.1186/s12868-021-00678-5
18. Huang H, Lee SH, Sousa-Lima I, et al. Rho-kinase/AMPK axis regulates hepatic lipogenesis during overnutrition. J Clin Invest. 2018; 128:5335–5350. doi: 10.1172/JCI63562
19. Tang X, Li J, Xiang W, et al. Metformin increases hepatic leptin receptor and decreases steatosis in mice. J Endocrinol. 2016; 230:227–237. doi: 10.1530/JOE-16-0142
20. Pinyopornpanish K, Leerapun A, Pinyopornpanish K, Chattipakorn N. Effects of Metformin on Hepatic Steatosis in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Insights from the Cellular to Patient Levels. Gut Liver. 2021 Nov 15;15(6):827–840. doi: 10.5009/gnl20367
21. Li YL, Li XQ, Wang YD, Shen C, Zhao CY. Metformin alleviates inflammatory response in non-alcoholic steatohepatitis by restraining signal transducer and activator of transcription 3-mediated autophagy inhibition in vitro and in vivo. Biochem Biophys Res Commun. 2019; 513:64–72. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.03.077
22. Løvvik TS, Carlsen SM, Salvesen Ø, Steffensen B, Bixo M, Gómez- Real F, Lønnebotn M, Hestvold KV, Zabielska R, Hirschberg AL, Trouva A, Thorarinsdottir S, Hjelle S, Berg AH, Andræ F, Poromaa IS, Mohlin J, Underdal M, Vanky E. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Apr;7(4):256–266. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30002-6
23. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Apr 16; 11:191. doi: 10.3389/fendo.2020.00191
24. Chen F, Wei G, Wang Y, Liu T, Huang T, Wei Q, Ma G, Wang D. Risk factors for depression in elderly diabetic patients and the effect of metformin on the condition. BMC Public Health. 2019 Aug 7;19(1):1063. doi: 10.1186/s12889-019-7392-y
25. Pomilio C, Pérez NG, Calandri I, Crivelli L, Allegri R; ADNI Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Sevlever G, Saravia F. Diabetic patients treated with metformin during early stages of Alzheimer's disease show a better integral performance: data from ADNI study. Geroscience. 2022 Jun;44(3):1791–1805. doi: 10.1007/s11357-022-00568-6
26. Mohammed I, Hollenberg MD, Ding H, Triggle CR. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Aug 5;12:718942. doi: 10.3389/fendo.2021.718942
27. Mohammed I, Hollenberg MD, Ding H, Triggle CR. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Aug 5;12:718942. doi: 10.3389/fendo.2021.718942

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*__Теплова Анна Сергеевна__ – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; адрес: Россия, 117997, Москва, улица Островитянова, д. 1; ORCID:0000-0002-6826-5924; eLIBRARY.RU SPIN: 2067–1320; e-mail: anna_kochina_@mail.ru

__Богачева Татьяна Леонидовна__ – ассистент кафедры эндокринологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3529-2758 email: bogacheva@68gkb.ru

__Тимофеева Анастасия Евгеньевна__ – студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России.

__Стегачева Дина Сергеевна__ – студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0009-0002-7139-6893; e-mail: dstegacheva@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: e-mail: anna_kochina_@mail.ru.

Рукопись получена 17.03.2024. **Рецензия получена** 08.04.2024. **Принята к публикации** 13.04.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests

***Anna S. Teplova**, assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID:0000-0002-6826-5924; eLIBRARY.RU SPIN: 2067–1320; e-mail: anna_kochina_@mail.ru.

Tatiana L. Bogacheva, assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3529-2758 email: bogacheva@68gkb.ru

Anastasia E. Timofeeva, student of the faculty of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University

Dina S. Stegacheva, student of the faculty of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0002-7139-6893; e-mail: dstegacheva@mail.ru

*Corresponding author: e-mail: anna_kochina_@mail.ru.

Received: 17.03.2024. **Revision Received:** 08.04.2024. **Accepted:** 13.04.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-18
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Нестероидные блокаторы минералокортикоидных рецепторов как новый инструмент управления кардиоренальными рисками при сахарном диабете 2 типа

Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

На сегодняшний день все больше возрастает важность таргетной кардионефропротекции как одного из векторов многофакторной терапевтической стратегии для снижения риска развития и прогрессирования осложнений СД 2 типа. Патологическая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и минералокортикоидных рецепторов (МКР) рассматривается как один из механизмов развития кадиоренального синдрома (КРС) при диабете. Фармакологическая блокада связывания альдостерона с МКР представляется эффективной дополнительной линией профилактики прогрессирования патологического каскада реакций КРС при СД 2 типа. Недавно разработанный селективный нестероидный антагонист МКР (нсАМКР) в лице препарата финеренон убедительно продемонстрировал улучшение почечных и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХБП и СД 2 типа. В данном обзоре подробно освещена роль МКР в развитии кардиоренального синдрома при СД2 типа и ХБП, описаны механизмы эффективности блокады МКР в профилактике прогрессирования кардиоренального синдрома при СД 2 типа и отличие нестероидных АМКР от стероидных, представлены результаты РКИ, подтверждающие кардионефропротективный потенциал нсАМКР при ХБП и СД 2 типа, и место финеренона многофакторной терапевтической стратегии при СД 2 типа в клинической практике.

Ключевые слова: антагонисты минералокортикоидных рецепторов, финеренон, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, кардионефропротекция.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Нестероидные блокаторы минералокортикоидных рецепторов как новый инструмент управления кардиоренальными рисками при сахарном диабете 2 типа. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 2(5): 66–75. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-18

Nonsteroidal mineralocorticoid receptor blockers as a new tool for managing cardiorenal risks in type 2 diabetes mellitus

Demidova T.Y., Skuridina D.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Today, the importance of targeted cardionephroprotection is increasingly increasing as one of the vectors of a multifactorial therapeutic strategy to reduce the risk of development and progression of complications of type 2 diabetes. Pathological hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and mineralocorticoid receptors (MCRs) is considered as one of the mechanisms for the development of cadiorenal syndrome (RCS) in diabetes. Blocking this pathophysiological pathway in patients with CKD and type 2 diabetes can break the vicious circle of mutually aggravating damage to the kidneys and heart. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) are currently the standard of care in patients with CRS due to diabetes. But despite their effectiveness, the residual risk of CKD progression within 4–5 years remains high in almost half of patients with type 2 diabetes, mainly due to multicomponent processes of MCR hyperactivation. This causes a range of pathological reactions affecting the entire body and may contribute to kidney, heart and CD disease in patients with type 2 diabetes by promoting inflammation and fibrosis. Functional and structural changes in the kidneys and heart develop, which leads to the development of metabolic disorders, arterial hypertension, cardiovascular complications and progressive CKD. Pharmacological blockade of aldosterone binding to MCR appears to be an effective additional line for preventing the progression of the pathological cascade of KRS reactions in type 2 diabetes. The recently developed selective non-steroidal MCR antagonist (nsAMPR) finerenone has convincingly demonstrated improved renal and cardiovascular outcomes in patients with CKD and type 2 diabetes. This review covers in detail the role of MCRs in the development of cardiorenal syndrome in type 2 diabetes and CKD, describes the mechanisms of effectiveness of MCR blockade in preventing the progression of cardiorenal syndrome in type 2 diabetes and the difference between non-steroidal MCRs and steroids, and presents the results of RCTs confirming the cardionephroprotective potential of nsAMCRs in CKD and diabetes. type 2, and the place of finerenone as a multifactorial therapeutic strategy for type 2 diabetes in clinical practice.

Keywords: mineralocorticoid receptor antagonists, finerenone, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, cardiac nephroprotection.

For citation: Demidova T.Y., Skuridina D.V. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor blockers as a new tool for managing cardiorenal risks in type 2 diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 2(5): 66–75. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-18

Введение

На сегодняшний день хорошо известно, что минералокортикоидные рецепторы (МКР) играют серьезную патологическую роль в развитии и прогрессировании кардиоренальных осложнений при сахарном диабете (СД) 2 типа, преимущественно за счет активации процессов воспаления и фиброза.

Финеренон – новый высокоселективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов. Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что финеренон значимо замедляет темпы прогрессирования ХБП и оказывает профилактику кардиоренальных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек при СД 2 типа. Появление первого представителя класса высокоселективных нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов (нсАМКР) для одновременной нефро- и кардиопротекции ознаменовало новую веху в терапии пациентов с ХБП, развившейся на фоне СД 2 типа.

адаптация к снижению сердечного выброса, скорости кровотока и повышению венозного давления приводят к хронической почечной гипоперфузии. При 4 типе – анемия, связанная с ХБП, электролитный дисбаланс, нарастание уровня уремических токсинов, хроническое воспаление и окислительный стресс приводят к сердечной и сосудистой дисфункции [2]. (Рис. 1.)

Патологическая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и минералокортикоидных рецепторов (МКР) рассматривается как один из механизмов развития КРС. Блокирование данного патофизиологического пути у пациентов с ХБП и СД 2 типа способно разорвать порочный круг поражения почек и сердца. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) в настоящее время являются стандартом терапии у пациентов с КРС на фоне СД [1]. Но, несмотря на их эффективность, остаточный риск прогрессирования ХБП в течение 4–5 лет

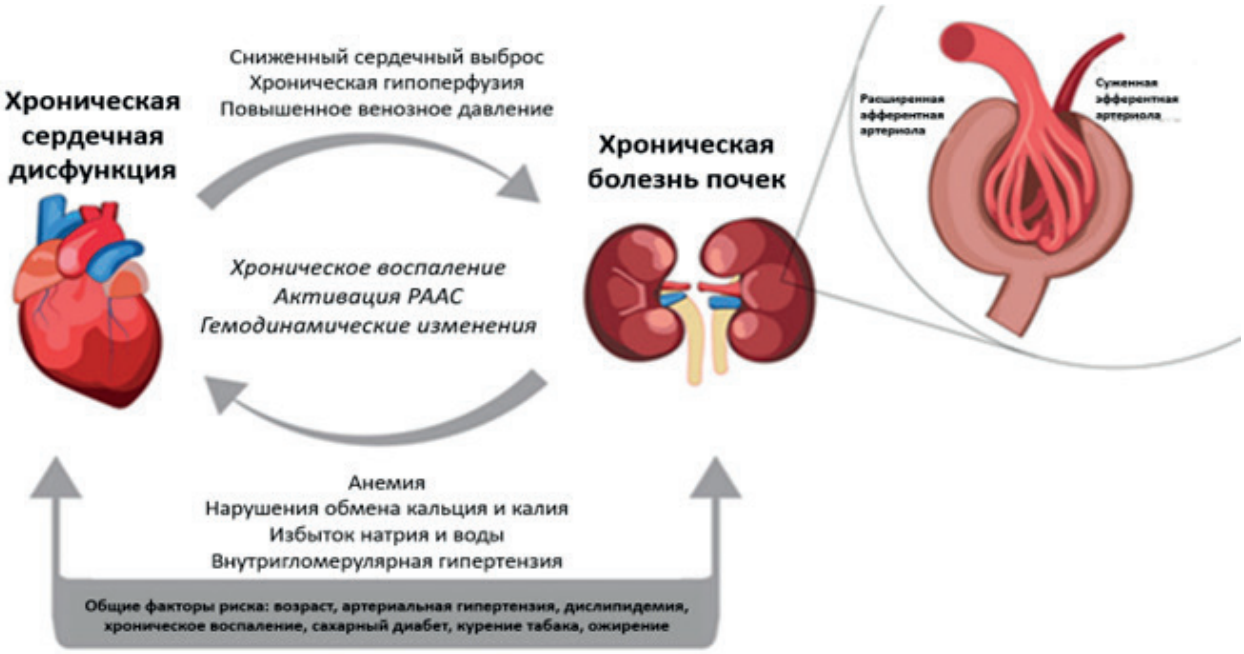


Рисунок 1. Взаимодействие сердечно-сосудистой и почечной систем при хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваниях. [2]

Роль минералокортикоидных рецепторов в развитии кардиоренального синдрома при СД2 типа и ХБП

Под кардиоренальным синдромом (КРС) понимают взаимоотягощающие нарушения в работе сердечно-сосудистой системы и почек, когда патологические изменения в одном органе могут приводить к дисфункции другого. В настоящее время выделяют 5 типов КРС: 1 и 3 типы характеризуют острые нарушения, 2 и 4 типы описывают хронические состояния, 5 тип – одновременное поражение органов вследствие острых или хронических системных нарушений, таких как сепсис или амилоидоз. В случае поражения почек и сердца вследствие СД 2 типа имеет место КРС 2 и 4 типов. [1]. При 2 типе длительная сердечная дисфункция, хроническая остается высоким. Это обусловлено рефлекторным повышением выработки ренина и так называемым феноменом «прорыва альдостерона» (или его ускользанием) с повышением его до уровня, предшествовавшего назначению иАПФ/БРА [3].

Долгое время РААС представлялась как система, предназначенная для контроля водно-солевого гомеостаза в организме. Но научные исследования доказали роль РААС в усилении процессов хронического воспаления и окислительного стресса. Установлено, что АТ-2 является не единственным активатором секреции альдостерона. Стимуляторами синтеза альдостерона также могут быть адренокортикотропный гормон, вазопрессин, допамин, серотонин, лептин, ацетилхолин, эндотелин, ионы калия. Кроме того, установлены альтернативные

пути, которые обходят как ренин, так и АПФ, и стимулируют выработку ангиотензинов в различных тканях. Одновременно с этим существует лиганд-независимый путь активации МКР, который может реализовываться у пациентов с СД 2 типа вследствие гипергликемии, окислительного стресса, солевой нагрузки и т.д. [1].

Как известно, МКР представлены практически во всех тканях организма – клетках почечных канальцев, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках, клетках эндотелия, нервной системы, фибробластах, миелоидных клетках (макрофагах, нейтрофилах), адипоцитах и др. [1]. Поэтому гиперактивация МКР вызывает целый ряд патологических реакций, затрагивающих весь организм.

Гиперактивация МКР может способствовать поражению почек, сердца и развитию ХРС у пациентов с СД 2 типа за счет стимуляции процессов воспаления и фиброза [4–11]. (Рис. 2.)

При СД 2 типа баланс функционирования МКР-сигнального пути смещается в сторону геномных эффектов, запуская повреждение органов-мишеней и нарушение их функции за счет каскада патологических процессов: активация процессов фиброза и образования коллагена; активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, индукция окислительного стресса и высвобождение стероидных гормонов; повышение продукции медиаторов воспаления (межклеточной молекулы адгезии 1, интерлейкина-6, интерферона γ, фактора некроза опухоли α) и поляризация макрофагов по провоспалительному М1-фенотипу, активация Т-клеток и усиление образования молекул адгезии; нарушение водно-электролитного гомеостаза; эндотелиальная дисфункция; нарушение толерантности к глюкозе. Все перечисленное в свою очередь приводит к повреждению клеток и трансформации белков, кальцификации сосудов, увеличению жесткости сосудистой стенки, гемодинамическим нарушениям, повышению АД, гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка, нарушению сократимости миокарда и сердечного ритма, повышению уровня липидов и атеросклерозу, замещению нормальных анатомических структур фиброзом, инсулинорезистентности [1,3]. Таким образом, эффекты гиперактивации МКР запускают функциональные и структурные изменения почек и сердца, что приводит к развитию метаболических нарушений, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистым осложнениям и прогрессирующей ХБП. В почках описанные эффекты гиперактивации МКР приводят к повреждению гломерулярных подоцитов и пролиферации мезангиальных клеток, утолщению базальной мембраны, нарушению фильтрационного барьера и развитию альбуминурии, которая в свою очередь усугубляет процессы гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза и еще в большей степени ускоряет снижение СКФ [3].

Рисунок 2. Гиперактивация МКР ведет к развитию кардиоренального синдрома через активацию патологических процессов фиброза и воспаления [4–11]

При СД 2 типа *гиперактивация МКР* является следствием не только повышения продукции альдостерона и кортизола, но и активации лиганд-независимых путей стимуляции рецепторов в результате гипергликемии, окислительного стресса, высокой солевой нагрузки, висцерального ожирения, Rac-1 (независимый регуляторный белок малая гуанозинтрифосфатаза-1) и др. [1,3]. Таким образом, не только избыточная продукция альдостерона, но и другие механизмы гиперактивации МКР, а также увеличение экспрессии самих рецепторов приводят к широкому спектру нарушений, способствующих полиорганному повреждению.

Важно отметить, что поддержание водно-электролитного гомеостаза осуществляется преимущественно за счет *негеномных* (быстрых) эффектов МКР – повышения активности эпителиальных натриевых каналов в почках в течение 2 минут, регуляции тонуса сосудов за счет продукции оксида азота, контроля электрической и сократительной активности миокарда. А *геномные* эффекты стимуляции МКР требуют большего количества времени для транскрипции генов и последующей трансляции белков, но обеспечивают долгосрочное поддержание гомеостаза. [1].

Значимая вовлеченность МКР в развитие и прогрессирование повреждения органов-мишеней позволяет предполагать, что системное блокирование гиперактивации МКР в разных органах способно оказать большой

спектр положительных терапевтических эффектов. Однако вне системы РААС в организме существует целый ряд различных факторов и механизмов, активирующих как сам синтез альдостерона, так и МКР напрямую. Наличие данных механизмов объясняет феномен ускользания альдостерона, наблюдаемый при применении иАПФ или БРА [1]. Фармакологическая блокада связывания альдостерона с МКР представляется эффективной линией профилактики прогрессирования патологического каскада реакций КРС при СД 2 типа.

Механизмы клинических эффектов блокады минералокортикоидных рецепторов в профилактике прогрессирования кардиоренального синдрома при СД 2 типа

В 2018 г. J. Barrera-Chimal и соавт. были опубликованы экспериментальные данные. При введении финеренона мышам, перенесшим острое почечное повреждение, наблюдалось отсутствие повышения выработки медиаторов фиброза, в том числе TGF-β (трансформирующего фактора роста β), а также протеинурии, отложения коллагена и фиброза почек [12–13]. Вероятнее всего, это было обусловлено уменьшением провоспалительной инфильтрации макрофагов и стимулированием поляризации макрофагов до противовоспалительного фенотипа М2 через блокаду миелоидных МКР. (Рис. 3.)

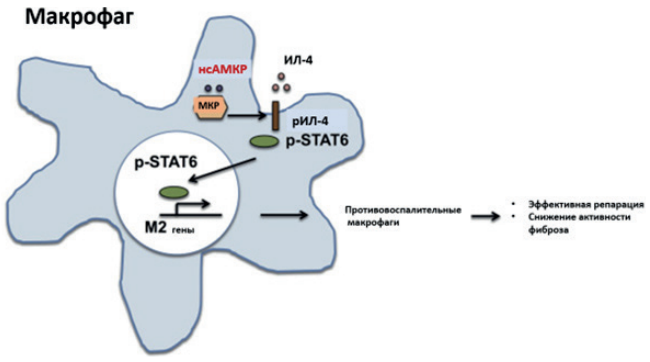


Рисунок 3. Антагонизм к минералокортикоидным рецепторам (МКР) усиливает передачу сигналов рецептора интерлейкина-4 (ИЛ-4) в макрофагах и способствует транскрипции противовоспалительных генов М2, что приводит к уменьшению воспаления и эффективному восстановлению. p-STAT6 – сигнальный белок и активатор транскрипции 6, транскрипционный фактор [12–13]

Кроме того, нефропротективный эффект финеренона у мышей выражался в снижении окислительного стресса, что, возможно, связано с блокадой МКР гладкомышечных клеток и лиганд-независимого пути Rac-1.

Третий предполагаемый механизм опосредован рецепторами эндотелина В. Известно, что почечная ишемия сопровождается усиленным окислительным стрессом и приводит к модификации рецептора эндотелина В и, в свою очередь, к подавлению активации эндотелиальной NO-синтазы. И как следствие сниженная продукция NO, вазоконстрикция и нарушение перфузии почек приводят к повреждению почечных структур. Было показано, что данный патофизиологический путь, опосредованный модификацией рецептора эндотелина В, также блокируется нсАМКР [12–13].

Одним из самых мощных профибротических цитокинов является трансформирующий фактор роста β (TGF-β). У крыс с протеинурией продукция TGF-β из интерстициальных макрофагов коррелировала с воспалительной инфильтрацией. Уровень TGF-β увеличивается при введении альдостерона и снижается при применении АМКР. У пациентов с СД 2 типа и ХБП отмечается аналогичная корреляционная зависимость между повышением концентрации TGF-β и выраженностью альбуминурии – с повышением альбуминурии наблюдается увеличение уровня TGF-β, определяемое как в сыворотке крови, так и в моче. В регуляцию экспрессии медиаторов фиброза, в том числе TGF-β, вовлечены именно МКР, которые в случае гиперактивации способны усиливать экспрессию эффекторных профибротических генов-мишеней [14].

Повышение продукции медиаторов фиброза при гиперактивации МКР не ограничивается почками, а может затрагивать все органы, в клетках которых локализуются данные рецепторы. Гиперактивация МКР способствует апоптозу кардиомиоцитов и развитию фиброза, приводя к патологическому ремоделированию миокарда и снижению функции сердца [14]. (Рис. 4.)

Продемонстрированные кардионефропротективные свойства финеренона могут быть обусловлены как быстрыми (негеномными), так и отсроченными (геномными) эффектами. К быстрым эффектам можно отнести индукцию натрийуреза, уменьшение объемной перегрузки, перераспределение циркулирующей жидкости, умеренное снижение АД и улучшение эндотелиальной дисфункции за счет влияния на оксидативный стресс. К отсроченным эффектам – ингибирование провоспалительных и профибротических медиаторов и замедление темпа снижения рСКФ, ингибирование альдостерон-индуцированного предсердного структурного и электрического ремоделирования. На рисунках представлены основные направления кардинефропротекции нсАМКР. [3]. (Рис. 4 и 5.)

Отличие от стероидных АМКР

Эффекты АМКР обусловлены не просто блокированием связывания альдостерона с МКР, но и самим *механизмом связывания* молекулы препарата с рецептором, что может объяснять разницу в клинических эффектах разных АМКР – стероидных и нестероидных АМКР (сАМКР и нсАМКР). Представителями сАМКР являются спиронолактон и эплеренон. В отличие от сАМКР финеренон благодаря громоздкой нестероидной объемной структуре изменяет конформацию МКР в области Helix 12 участка, в результате чего рецептор не может принимать конформацию агониста даже после диссоциации препарата. За счет этого финеренон обладает более высоким сродством к МКР, более эффективно замедляет транслокацию МКР в ядро и его накопление там, а также ингибирует присоединение

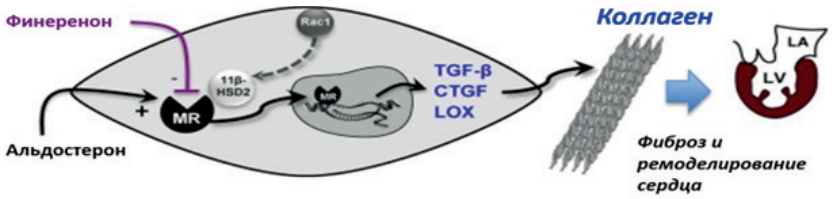


Рисунок 4. Активация минералокортикоидных в фибробластах сердца [14]. TGF-ß (transforming growth factor ß) – трансформирующий фактор роста ß; CTGF (connective tissue growth factor) – фактор роста соединительной ткани; LOX (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor) рецептор окисленных липопротеидов низкой плотности; 11ß HSD2 (11ß hydroxysteroid dehydrogenase type 2) – 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2

к рецептору коактиваторов соответствующих патологических генов [3]. Это объясняет более выраженное противовоспалительное и антифибротическое действие финеренона, заметно превышающее таковое у стероидных АМКР в экспериментальных исследованиях.

Одно из доклинических исследований, в котором сравнивались эффекты разных классов АМКР, было выполнено на мышиной модели кардиального фиброза, вызванного изопротеренолом. Согласно результатам исследования, финеренон в дозе 10 мг/кг значимо снижал выраженность фиброза в сердце и инфильтрацию сердца макрофагами, тогда как аналогичный эффект для эплеренона в дозе 100 мг/кг не наблюдался. Финеренон в отличие от эплеренона и спиронолактона значимо снижал экспрессию гена TNX tenascin-X, который кодирует гликопротеины внеклеточного матрикса и способствует отложению коллагена, значимо уменьшал экспрессию генов TGF-β, коллагена 1 и галектина 3 [10].

Что касается побочных эффектов, сАМКР отличаются высоким сродством к рецепторам прогестерона и андрогенов, в связи с чем могут приводить к гинекомастии, импотенции, болезненности молочных желез, нарушению менструального цикла. Кроме того, стероидная структура и быстрое проникновение через мембрану активно запускает быстрые негеномные эффекты, что приводит к риску гиперкалиемии. [3]. У пациентов с ХБП риск возникновения гиперкалиемии при добавлении сАМКР к блокаторам РААС может возрастать в 3,0–4,3 раза по сравнению с монотерапией иАПФ или БРА. Благодаря более короткому периоду полувыведения, отсутствию активных метаболитов, равномерному распределению между почками и сердцем, а также различиям во влиянии на экспрессию генов финеренон характеризуется отсутствием нежелательных явлений со стороны половой системы и незначительным влиянием на концентрацию калия в крови, что может обу-

Рисунок 5. Кардионефропротективные эффекты при блокировании МКР [5,9,14–19]

На модели крыс с индуцированным повреждением сердца и почек финеренон оказывал более выраженное влияние на уменьшение фиброза и альбуминурии и менее выраженное на концентрацию калия в сыворотке крови по сравнению со спиронолактоном [21]. Нефропротективный эффект финеренона проявлялся в меньшей выраженности патологических структурных изменений в почках (гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза). Кроме того, финеренон оказывал благоприятное влияние на сосуды в виде восстановления их целостности и предотвращения неблагоприятного ремоделирования в различных моделях сосудистого повреждения у мышей [3].

словливать более благоприятный профиль безопасности финеренона по сравнению со сАМКР. Из-за высокого риска электролитных нарушений сАМКР не изучались в крупных рандомизированных исследованиях среди пациентов с выраженным снижением функции почек, подразумевающих достижение конечной комбинированной почечной точки. [1,3].

Кардионефропротективный потенциал нсАМКР при ХБП и СД 2 типа

Первым крупным исследованием финеренона у пациентов с ХБП и СД 2 типа стало исследование фазы II ARTS-DN (n = 823) [22]. Оно было нацелено на оценку

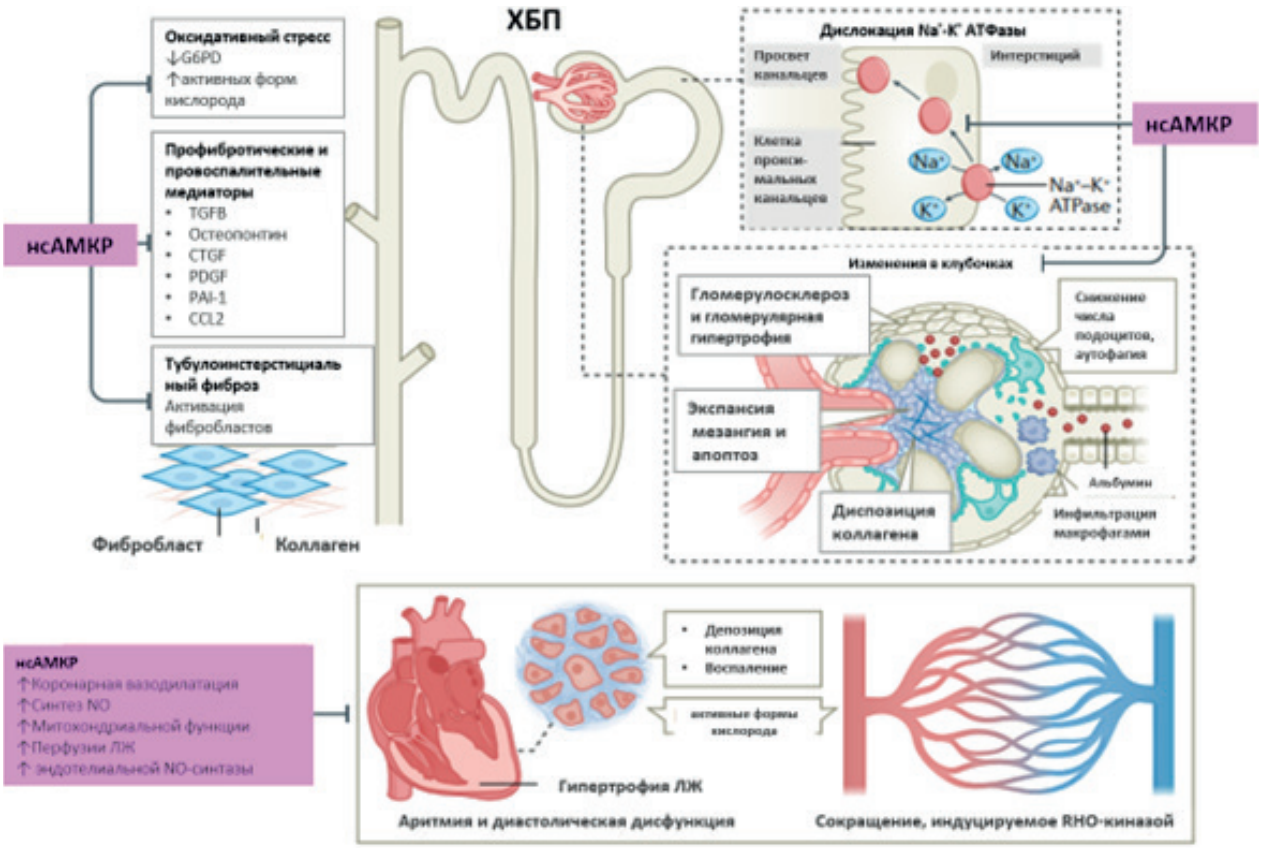


Рисунок 6. Благоприятное влияние нсАМКР на почки, сердце и сосуды в доклинических исследованиях [20]

эффективности и профиля безопасности разных доз финеренона по сравнению с плацебо на фоне базовой терапии иАПФ или БРА. Терапия финереноном сопровождалась выраженным дозозависимым снижением альбуминурии.

В октябре 2020 г., а затем в августе 2021 г. были представлены результаты многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ – **FIDELIO-DKD** (FInerenone in reducing kiDnEy faiLure and dIsease prOgression in Diabetic Kidney Disease) и **FIGARO-DKD** (FInerenone in reducinG cArdiovascular moRtality and mOrbidity in Diabetic Kidney Disease), посвященных оценке влияния перорального приема препарата финеренон на кардиоваскулярные и почечные исходы у пациентов с ХБП и СД 2 [3,23–27]. FIDELIO-DKD в качестве первичных исходов оценивал замедление прогрессирования ХБП преимущественно 3–4 стадий на фоне СД 2, а FIGARO-DKD – снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с более ранними стадиями ХБП. В обоих исследованиях участники получали максимально переносимые дозы иАПФ или БРА с адекватным контролем АД, были исключены пациенты с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса.

FIDELIO-DKD включало *первичную почечную* конечную точку (время до развития терминальной почечной недостаточности, устойчивого снижения рСКФ на 40% и больше от исходного уровня или смерти от почечных причин) и *вторичную сердечно-сосудистую* конечную точку (время до развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности – ГСН) [26–28]. (Рис. 7.) Результаты FIDELIO-DKD продемонстрировали высокую эффективность финеренона у пациентов с СД 2 и ХБП (преимущественно 3–4 стадии) в отношении улучшения почечных и сердечно-сосудистых исходов в сочетании с благоприятным профилем безопасности препарата. Обращает на себя внимание выраженное и стойкое снижение альбуминурии на фоне терапии финереноном, которое сохранялось на протяжении всего периода терапии и наблюдения (в среднем 2,6 года). Кроме того, было отмечено снижение риска впервые возникшей фибрилляции предсердий на 29% (ОР 0,71, 95% ДИ 0,53–0,94) [26]. Изучение взаимосвязи снижения офисного систолического АД в FIDELIO-DKD позволило сделать вывод о незначительном влиянии этого эффекта финеренона на конечные точки исследования, а значит, кардионефропротективные свойства, продемонстрированные финереноном у больных СД 2 с ХБП, не определялись его эффектом снижения АД [27]. (Таблица 1.)

В FIGARO-DKD включали пациентов с большей (по сравнению с FIDELIO) рСКФ, но 82% из них все равно имели высокий или очень высокий уровень риска по шкале Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) за счет значительной альбуминурии. Таким образом, убедительные результаты исследования FIGARO-DKD показывают, что финеренон также

Таблица 1.
Результаты исследований FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD и объединенного анализа FIDELITY [23–28]

Характеристики	FIDELIO-DKD	FIGARO-DKD	Объединенный анализ FIDELITY
Год	2020	2021	2022
ХБП и СД2	А/Кр мочи 30–<300 мг/г и рСКФ ⩾25–<60 мл/мин/1,73 м2 и диабетическая ретинопатия или А/Кр мочи ⩾300–⩽5000 мг/г и рСКФ ⩾25–<75 мл/мин/1,73 м2	А/Кр 30–<300 мг/г, рСКФ 25–90 мл/мин/1,73 м^2 или А/Кр⩾300 мг/г и рСКФ⩾60мл/мин/1,73 м^2	С1–4
Количество пациентов	5734	7437	13 026
Медиана наблюдения, лет	2,6 лет	3,4 года	3
Средний стаж СД, лет	16,6	сопоставим	15,4
Средний HbA1c	7,7%	сопоставим	7,7%
На базис-болюсной инсулинотерапии	64,1%	54,3%	58,6%
Среднее рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	44,3	67,8	57,6
Среднее А\кр	851 мг/г	312 мг/г	30–5000 мг/г
Почечная конечная точка	Снижение риска на 18% (ОР 0,82, 95% ДИ 0,73–0,93; p=0,001).	Снижение риска на 13% (ОР 0,87, 95% ДИ 0,76–1,01; p=0,069)	Снижение риска на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,67–0,88; p=0,0002)
Сердечно-сосудистая конечная точка	Снижение риска на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75–0,99; p=0,03)	Снижение на 13% (ОР 0,87, 95% ДИ 0,76–0,98; p=0,03)	Снижение риска на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,78–0,95; p=0,0018)
Снижение систолического АД через 12 мес.	2,13 мм.рт.ст.	2,85 мм.рт.ст	2,5 мм.рт.ст.

снижает риск прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с более ранними стадиями ХБП, что позволяет расширить представления о границах его эффективного применения [3,23–24]. При субанализе вторичной почечной конечной точки отмечено, что финеренон оказывал более значимое влияние в когорте пациентов с исходно более выраженной альбуминурией (А/Кр>300 мг/г) со значимым и ранним (к 4 мес.) снижением альбуминурии независимо от исходных значений.

В обоих исследованиях частота гинекомастии, острого повреждения почек и общая частота нежелательных явлений была сопоставима между группами. Общая частота нежелательных явлений, связанных с гиперкалиемией и имевших клинические последствия в виде прекращения терапии или госпитализации, была низкой [3,23–28].

Объединенный анализ **FIDELITY** показал, что риск развития комбинированной почечной конечной точки в группе финеренона снижается на 23% – ОР 0,77 (95% ДИ), (p= 0,0002) [3,28].NNT (number needed to treat) – число больных, которых требуется пролечить определенным препаратом, чтобы получить клинический эффект у 1 пациента, составил 60 человек за 3 года. Компоненты почечной точки в группе финеренона:

- риск развития терминальной почечной недостаточности ниже на 16% (p=0,039);
- риск инициации заместительной почечной терапии ниже на 20% (p=0,040);
- риск устойчивого снижения рСКФ до уровня меньше 15 мл/мин/1,73 м^2 ниже на 19% (p=0,026);
- риск устойчивого снижения рСКФ на 57% и больше ниже на 30% (p<0,0001), NNT – 62 человека за 3 года;
- риск смерти от почечных причин не различался [3,28].

Также, согласно анализу FIDELITY, риск развития комбинированной сердечно-сосудистой точки в группе финеренона был ниже на 14% (p=0,0018), NNT – 46 человек за 3 года. При этом снижение рисков смерти от сердечно-сосудистых причин, развития нефатального инфаркта или инсульта, госпитализации по причине сердечной недостаточности было однонаправлено с основным результатом, что свидетельствует в пользу наличия у препарата значимого кардиопротективного эффекта. Более того, особенно обращает на себя внимание снижение риска госпитализации по причине сердечной недостаточности на фоне финеренона, который было значимо ниже на 22% (p=0,0030), NNT – 91 человек за 3 года [28].

Почечные и сердечно-сосудистые эффекты финеренона были однородными среди подгрупп с разными значениями рСКФ и А/Кр и не зависели от ССЗ, сердечной недостаточности, исходного уровня гликированного гемоглобина и сахароснижающей терапии (например, иНГЛТ-2 или аГПП-1). Таким образом, основные результаты РКИ финеренона и последующие субанализы указывают на потенциал для наибольшей пользы для пациента в плане отсрочивания потребности в заместительной почечной терапии и продления качественной жизни без диализа и СС катастроф при наиболее раннем назначении препарата при ХБП с условно сохранной рСКФ (>60 мл/мин/1,73 м^2) и альбуминурией [3].

Таким образом, все исследования III фазы продемонстрировали надежные доказательства значимости клинических эффектов финеренона в снижении почечного и сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 с ХБП 1–4 стадий. (Рис. 7 и 8.)

чен как единственный представитель класса нсАМКР с надежной доказательной базой применения с целью улучшения сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с СД 2 и ХБП [31]. Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE-2022) и Ев-

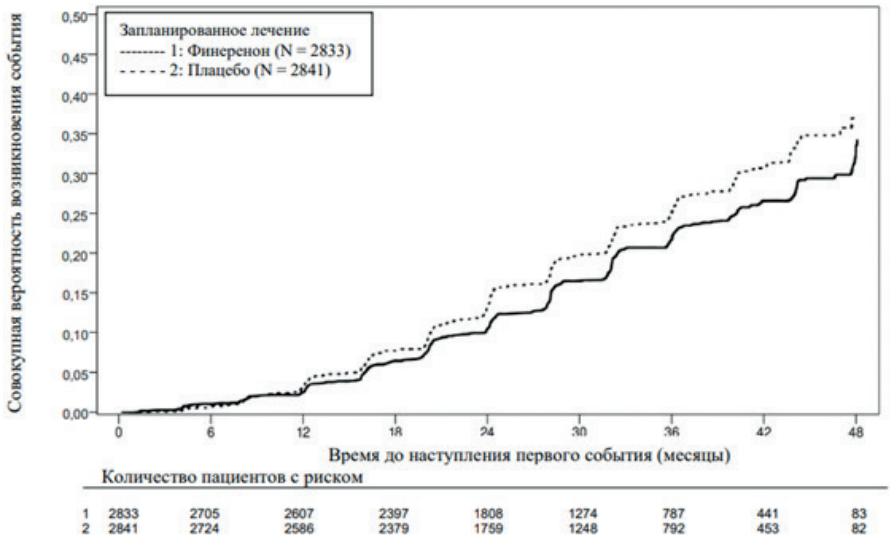


Рисунок 7. Время до развития почечной недостаточности, устойчивого снижения рСКФ⩾40% от исходного уровня или смерти вследствие заболевания почек в исследовании FIDELIO-DKD [25–27,29]

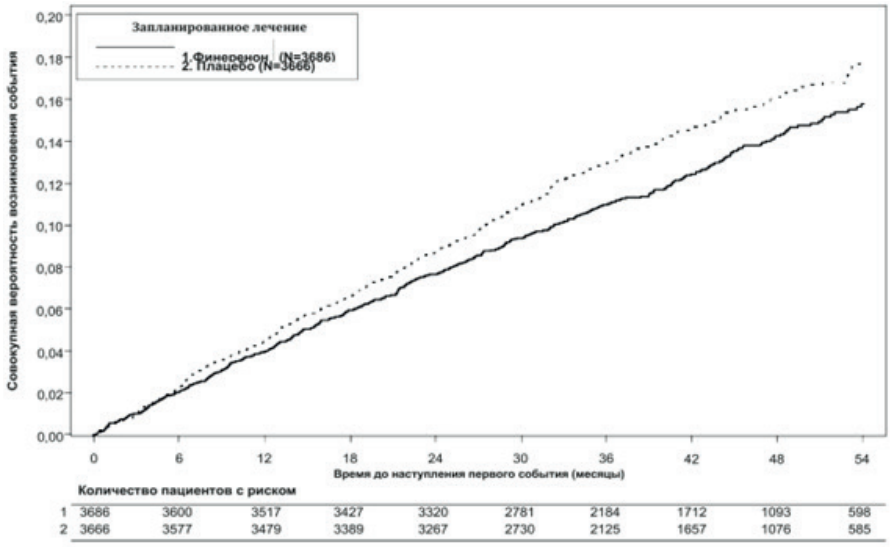


Рисунок 8. Время до наступления смерти вследствие ССЗ, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности в исследовании FIGARO-DKD [23–24,29]

Место финеренона в многофакторной терапевтической стратегии СД2 типа

На сегодняшний день все больше возрастает важность таргетной кардионефропротекции как одного из векторов многофакторной терапевтической стратегии для снижения риска развития и прогрессирования осложнений СД 2 типа. В рекомендациях ADA 2024 г. наравне с иНГЛТ-2 финеренон рекомендован для снижения темпов прогрессирования ХБП, снижения почечных и кардиоваскулярных рисков у пациентов с ХБП и СД 2, а также добавлен в раздел по контролю и лечению ССЗ с наивысшим уровнем доказательств [30]. В рекомендации KDIGO-2022 финеренон включ-

ропейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes) также включили финеренон в состав комплексной терапии пациентов с ХБП и СД 2 [32–33].

С появлением новых препаратов с доказанным благоприятным эффектом в отношении почек и сердца в клинических рекомендациях и практических алгоритмах по ведению пациентов с ХБП и СД 2 типа начали обозначаться три вектора кардионефропротекции:

1) иАПФ или БРА,
2) ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2),
3) нсАМКР (финеренон).

Таблица 2.
Коррекция дозы финеренона по уровню калия в сыворотке крови

		Текущая доза финеренона (один раз в день)	
		10 мг	20 мг
Текущая концентрация калия в сыворотке крови (ммоль/л)	⩽ 4,8	Увеличьте дозу финеренона до 20 мг один раз в день*	Сохраняйте дозу 20 мг один раз в день
	> 4,8 до 5,5	Сохраняйте дозу 10 мг один раз в день	Сохраняйте дозу 20 мг один раз в день
	> 5,5	Прекратите прием финеренона. Рассмотрите возможность повторного начала приема с 10 мг один раз в день, когда концентрация калия в сыворотке крови станет ⩽ 5,0 ммоль/л.	Прекратите прием финеренона. Повторно начните с 10 мг один раз в день, когда концентрация калия в сыворотке крови станет ⩽ 5,0 ммоль/л.

* поддерживайте дозу 10 мг один раз в день, если рСКФ снизилась более, чем на > 30% по сравнению с предыдущим измерением.

В рекомендациях ADA 2024 г. указано, что данные препараты должны быть назначены совместно, а не рассматриваться как альтернатива друг другу при неэффективности предшествующей терапии [30].

В объединенном анализе FIDELITY среди 877 (6,7%) пациентов, которые исходно получали иНГЛТ-2, наблюдалось меньшее количество случаев гиперкалиемии [3,28]. Возможно, это связано с повышенной натриевой нагрузкой на дистальную часть нефрона, которую индуцируют иНГЛТ-2, что может способствовать калийурезу и противостоять гиперкалиемии. А результаты доклинического исследования комбинации финеренона и эмпаглифлозина показали, что совместное использование препаратов по эффективности превышало их изолированное действие [34]. Таким образом, тройная комбинация действительно представляется наиболее патофизиологически обоснованной ХБП-модифицирующей терапией.

Итоговые результаты эффективности и безопасности комбинации нсАМКР с иНГЛТ-2 будут известны совсем скоро – в настоящее время запущено исследование CONFIDENCE (применение финеренона и эмпаглифлозина у больных СД 2 и ХБП) [35]. Это рандомизированное, контролируемое, двойное слепое, международное, многоцентровое, трехгрупповое, параллельное исследование с участием 807 взрослых с СД2, ХБП 2–3 стадии и соотношением альбумин/креатинин мочи ⩾300-<5000 мг/г. Основная цель – продемонстрировать, что 6 месяцев двойной терапии, включающей финеренон и эмпаглифлозин, превосходит любой препарат по отдельности. Вмешательство будет заключаться в приеме один раз в сутки финеренона в дозе 10 мг или 20 мг (целевая доза) плюс эмпаглифлозин в дозе 10 мг, или только эмпаглифлозин в дозе 10 мг.

Финеренон зарегестрирован в Российской Федерации в 2023 г. Показанием к его назначению является хроническая болезнь почек (с альбуминурией) у взрослых пациентов с СД 2 типа. Перед назначения важно оценить уровень калия и рСКФ [29]:

- при уровне калия ⩽4,8 ммоль/л финеренон может быть назначен; >4,8–5,0 ммоль/л – рассмотреть вопрос о начале лечения с дополнительным мониторингом калия в течение первого месяца лечения (таблица 2); >5,0 ммоль/л – начинать лечение финереноном не следует;
- рСКФ⩾60 мл/мин/1,73 м^2 – начальная доза 20 мг в сутки; рСКФ⩾25 до <60 мл/мин/1,73 м^2 – начальная доза 10 мг в сутки; рСКФ<25мл/мин/1,73 м^2 – терапия не рекомендуется.

Заключение

Гиперактивация МКР – одно из недавно определенных общих звеньев поражения почек и сердца, а значит, и формирования КРС у пациентов с СД 2 типа. МКР в гиперактивированном состоянии способны запускать каскад патологических реакций, что приводит к развитию воспаления, фиброза и окислительного стресса. Наличие МКР в различных клетках и тканях организма обусловливает полиорганный характер повреждений при нарушении их функционирования. Множественность путей гиперактивации МКР объясняет необходимость блокирования именно МКР для достижения максимальной эффективности терапии. На сегодняшний день препарат финеренон, как единственный представитель нсАМКР с надежными доказательствами благоприятного эффекта в отношении почек и сердца при СД 2 типа, может применяться у пациентов с ХБП и СД 2 типа с целью кардионефропротекции.

Важно, что нестероидная структура молекулы обеспечивает лучший профиль безопасности по сравнению со стероидными препаратами – более редкую гиперкалиемию, отсутствие гинекомастии, импотенции, болезненных менструаций, острого повреждения почек и других нежелательных явлений.

Завершенные рандомизированные клинические исследования финеренона в популяции пациентов с СД 2 типа и широким спектром ХБП – от первой до четвертой стадии – позволяют сделать вывод, что это единственный на сегодняшний день нсАМКР с надежными доказательствами наличия выраженного кардионефропротективного эффекта в соответствующей популяции.

Только придерживаясь комплексного подхода в лечении ХБП при СД2, воздействующего одновременно на все ключевые механизмы полиорганного поражения, возможно достичь максимального замедления прогрессирования ХБП и снижения сердечно-сосудистых рисков.

Литература/References

1. Мкртумян А. М., Подачина С.В., Соловьева И.В. Финеренон – новый высокоселективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов для профилактики кардиоренальных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (12): 16–28. [Mkrtumyan A.M., Podachina S.V., Solovyova I.V. Finerenone is a new highly selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist for the prevention of cardiorenal complications in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus. Effective pharmacotherapy. 2023; 19 (12): 16–28. (In Russ.)]. DOI 10.33978/2307–3586–2023–19–12–16–28
2. McCullough P.A., Amin A., Pantalone K.M., Ronco C. Cardiorenal nexus: a review with focus on combined chronic heart and kidney failure, and insights from recent clinical trials. J. Am. Heart Assoc. 2022; 11 (11): e024139. doi: 10.1161/JAHA.121.024139.
3. Салухов В. В., Шамхалова М.Ш., Дуганова А.В. Кардиоренальные эффекты финеренона и его место в терапии хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2023;95(3):261–273. [Salukhov VV, Shamkhalova MS, Duganova AV. Finerenone cardiorenal effects and its placement in treatment of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A review. Terapevticheskii arkhiv. 2023;95(3):261–273. (In Russ.)] doi: 10.26442/00403660.2023.03.202152
4. Cannavo A, Bencivenga L, Liccardo D et al. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor System in Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. Oxid Med Cell Longev. 2018 Sep 19; 2018:1204598. doi: 10.1155/2018/1204598.
5. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Finerenone, a novel selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. J Cardiovasc Pharmacol. 2014 Jul;64(1):69–78. doi: 10.1097/FJC.0000000000000091.
6. Bertocchio JP, Warnock DG, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: an emerging paradigm in chronic kidney disease. Kidney Int. 2011 May;79(10):1051–60. doi: 10.1038/ki.2011.48.
7. Belden Z, Deiuliis JA, Dobre M, Rajagopalan S. The Role of the Mineralocorticoid Receptor in Inflammation: Focus on Kidney and Vasculature. Am J Nephrol. 2017;46(4):298–314. doi: 10.1159/000480652.
8. Ong GS, Young MJ. Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. J Mol Endocrinol. 2017 Jan;58(1):R33-R57. doi: 10.1530/JME-15-0318.
9. Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. Hypertension. 2015 Feb;65(2):257–63. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04488.
10. Grune J., Beyhoff N., Smeir E., et al. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity. Hypertension. 2018; 71 (4): 599–608. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10360.
11. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2219–2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
12. Barrera-Chimal J., Estrela G.R., Lechner S.M., et al. The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling. Kidney Int. 2018; 93 (6) 1344–1355. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.016.
13. Barrera-Chimal J., André-Grégoire G., Cat A.N.D., et al. Benefit of mineralocorticoid receptor antagonism in AKI: role of vascular smooth muscle rac1. J. Am. Soc. Nephrol. 2017; 28 (4): 1216–1226. doi: 10.1681/ASN.2016040477.
14. Lavall D., Jacobs N., Mahfoud F., et al. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone prevents cardiac fibrotic remodeling. Biochem. Pharmacol. 2019; 168: 173–183. doi: 10.1016/j.bcp.2019.07.001.
15. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM, et al. Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics. J Physiol. 2014 Sep 15;592(18):3997–4012. doi: 10.1113/jphysiol.2014.272328.
16. Buonafine M, Bonnard B, Jaisser F. Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. Am J Hypertens. 2018 Oct 15;31(11):1165–1174. doi: 10.1093/ajh/hpy120
17. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. Nat Rev Nephrol. 2013 Aug;9(8):459–69. doi: 10.1038/nrneph.2013.110.
18. Biwer LA, Wallingford MC, Jaffe IZ. Vascular Mineralocorticoid Receptor: Evolutionary Mediator of Wound Healing Turned Harmful by Our Modern Lifestyle. Am J Hypertens. 2019 Jan 15;32(2):123–134. doi: 10.1093/ajh/hpy158.
19. Alicic RZ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:2032–2045. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.11491116.
20. Barrera-Chimal, J., Lima-Posada, I., Bakris, G.L. et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease – mechanistic and therapeutic effects. Nat Rev Nephrol 18, 56–70 (2022). https://doi.org/10.1038/s41581–021–00490–8
21. Abedini A, Wu J, Ma Z, et al. Revealing the antifibrotic mechanism of finerenone in the DOCA-salt nephropathy rat model using single nuclei and bulk transcriptomics. J Am Soc Nephrol. 2021;32:765
22. Bakris G.L., Agarwal R., Chan J.C., et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314 (9): 884–894.
23. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al; FIGARO-DKD study investigators. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial. Am J Nephrol. 2019;50(5):345–56. DOI:10.1159/000503712
24. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385(24):2252–63. DOI:10.1056/NEJMoa2110956
25. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al; FIDELIO-DKD study investigators. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. Am J Nephrol. 2019;50(5):333–44. DOI:10.1159/000503713
26. Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. J Am Coll Cardiol. 2021;78(2):142–52. DOI:10.1016/j.jacc.2021.04.079
27. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. Hypertension. 2022;79(12):2685–95. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19744
28. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al; FIDELIO-DKD and FIGARODKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 2022;43(6):474–84. DOI:10.1093/eurheartj/ehab777
29. https://pharma.bayer.ru/
30. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al; American Diabetes Association. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl. 1): S191–202. DOI:10.2337/dc23-S011
31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(5S): S1–127. DOI:10.1016/j.kint.2022.06.008
32. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. Endocr Pract. 2022;28(10):923–1049. DOI:10.1016/j.eprac.2022.08.002
33. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2022;65(12):1925–66. DOI:10.1007/s00125-022-05787-2
34. Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A, et al. Effects of Finerenone Combined with Empagliflozin in a Model of HypertensionInduced End-Organ Damage. Am J Nephrol. 2021;52(8):642–52. DOI:10.1159/000516213
35. Green JB, Mottl AK, Bakris G, et al. Design of the COmbinatioN effect of FInerenone anD EmpaglifloziN in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE). Nephrol Dial Transplant. 2023 Mar 31;38(4):894–903. doi: 10.1093/ndt/gfac198.
36. Abedini A, Sánchez-Navaro A, Wu J et al. Single-cell transcriptomics and chromatin accessibility profiling elucidate the kidney-protective mechanism of mineralocorticoid receptor antagonists. J Clin Invest. 2024 Jan 2;134(1): e157165. doi: 10.1172/JCI157165.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000–0001–6385–540X

***Скуридина Дарья Викторовна** – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000–0002–6899–4457. E-mail shurpesha@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: shurpesha@mail.ru

Рукопись получена 29.01.2024. **Рецензия получена** 05.03.2024. **Принята к публикации** 21.03.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests

Tatyana Yu. Demidova – Doc. Sci. (Med.), Professor, head of department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600–9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Daria V. Skuridina** – assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID iD 0000–0001–6385–540X. E-mail shurpesha@mail.ru

*Corresponding author: shurpesha@mail.ru

Received: 29.01.2024. **Revision Received:** 05.03.2024. **Accepted:** 21.03.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-21
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай / Clinical case

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: роль дифференциальной диагностики в ведении пациентов

Титова В.В.[1], Деева Т.М.[2], Муслимова Х.М.[1]

[1] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
[2] ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. П. Демихова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Антиаритмический препарат амиодарон может влиять на функцию щитовидной железы, способствуя развитию тиреотоксикоза или гипотиреоза. Развитие тиреотоксикоза усугубляет имеющуюся у пациентов сердечно-сосудистую патологию: приводит к прогрессированию дисфункции левого желудочка, рецидивам нарушений ритма, увеличивая риск неблагоприятных исходов. Своевременная диагностика тиреотоксикоза при лечении амиодароном имеет принципиальное значение в выборе правильной лечебной тактики, которая определяется типом амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АмИТ), состоянием сердечно-сосудистой системы, риском повторных аритмий. При АмИТ 1 типа основным методом контроля купирования тиреотоксикоза является тиреостатическая терапия с возможностью последующего радикального лечения (радиойодтерапия, тиреоидэктомия). АмИТ 2 типа является самолимитирующимся процессом, однако для лечения пациентов с умеренным и тяжелым течением амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа препаратами первой линии являются глюкокортикоиды. При смешанном варианте АмИТ рекомендуется комбинация антитиреоидных препаратов и глюкокортикоидов. В данном обзоре приводится клинический случай пациента с АмИТ 2 типа, который длительно лечили тиреостатическими препаратами без достижения эффекта.

Ключевые слова: амиодарон; тиреотоксикоз; амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа; амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа, глюкокортикоиды.

Для цитирования: Титова В.В., Деева Т.М., Муслимова Х.М. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: роль дифференциальной диагностики в ведении пациентов. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 2(5): 76–80. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-21

Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: the role of differential diagnosis in patient management

Titova V.V.[1], Deeva T.M.[2], Muslimova K.M.[1]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[2] Moscow Department of Health V.P. Demikhov Hospital, Moscow, Russia

Abstract: The antiarrhythmic drug amiodarone can affect the function of the thyroid gland, contributing to the development of thyrotoxicosis or hypothyroidism. The development of thyrotoxicosis exacerbates the cardiovascular pathology present in patients: it leads to the progression of left ventricular dysfunction, recurrence of rhythm disturbances, increasing the risk of adverse outcomes. Timely diagnosis of thyrotoxicosis in the treatment of amiodarone is of fundamental importance in choosing the right therapeutic tactics, which is determined by the type of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AmIT), the state of the cardiovascular system, and the risk of recurrent arrhythmias. In type 1 AMIT, the main method of controlling the relief of thyrotoxicosis is thyroostatic therapy with the possibility of subsequent radical treatment (radioiodine therapy, thyroidectomy). Type 2 AmIT is a self-limiting process, however, for the treatment of patients with moderate to severe amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2, glucocorticoids are the first-line drugs. With a mixed version of AmIT, a combination of antithyroid drugs and glucocorticoids is recommended. This review presents a clinical case of a patient with type 2 AmIT who was treated with thyrostatic drugs for a long time without achieving an effect.

Keywords: amiodarone; thyrotoxicosis; amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1; amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2, glucocorticoids.

For citation: Titova V.V., Deeva T.M., Muslimova K.M. Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: the role of differential diagnosis in patient management. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 2(5): 76–80. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-21

Введение

Амиодарон относится к антиаритмическим препаратам III класса, применяющимся для купирования жизненно угрожающих суправентрикулярных и желудочковых аритмий. Связь амиодарона с тиреоидной функцией обусловлена содержанием в нем большой

концентрации йода (37%). Так, при приеме 200–400 мг амиодарона в день в организм поступает до 75–150 мг органического или 6–12 мг неорганического йода ежедневно, в то время как суточная потребность в йоде составляет 150–200 мкг йодида в сутки [1].

Известно, что прием амиодарона может иметь вызвать дисфункцию щитовидной железы различного характера – как тиреотоксикоз, так и гипотиреоз. Амиодарон-индуциорованный тиретоксикоз (АмИТ) в клинической практике встречается чаще, выделяют два возможных патогенетических варианта АмИТ (рис. 1). При первом типе (АмИТ1) тиреотоксикоз обусловлен чрезмерным синтезом гормонов (гипертиреоз) в ответ на йодную нагрузку на фоне предсуществующей латентной патологии щитовидной железы (функциональная автономия, болезнь Грейвса), при втором типе (АмИТ2) – высвобождением «запасов» тиреоидных гормонов в кровоток в результате деструкции тиреоцитов [2,3]. АмИТ2, частота возникновения которого варьирует от 0,6 до 21% [1], является преобладающим

Для АмИТ2, как правило, характерны отсутствие предшествовавшей патологии щитовидной железы, низкий уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), тиреоглобулину, рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), отсутствие гиперваскуляризации по результатам доплеровской сонографии, низкий захват пертехнетата (99mTcO4) или технетрила (99mTc-sestaMIBI) по данным сцинтиграфии [7,8]. На сегодняшний день для выявления факторов развития АмИТ2 представляет интерес изучение полиморфизма генов, ответственных за транспорт, выведение и метаболизм амиодарона. Последующие исследования могут дать импульс к развитию новых вариантов терапии АмИТ2.

Описание клинического случая

Пациент Н., 72 лет, обратился на консультацию к эндокринологу с жалобами на учащенное сердцебиение, утомляемость, мышечную слабость. Из анамнеза известно, что на протяжении 3 лет принимал амиодарон 200 мг в сутки ежедневно по поводу пароксизмальной формой

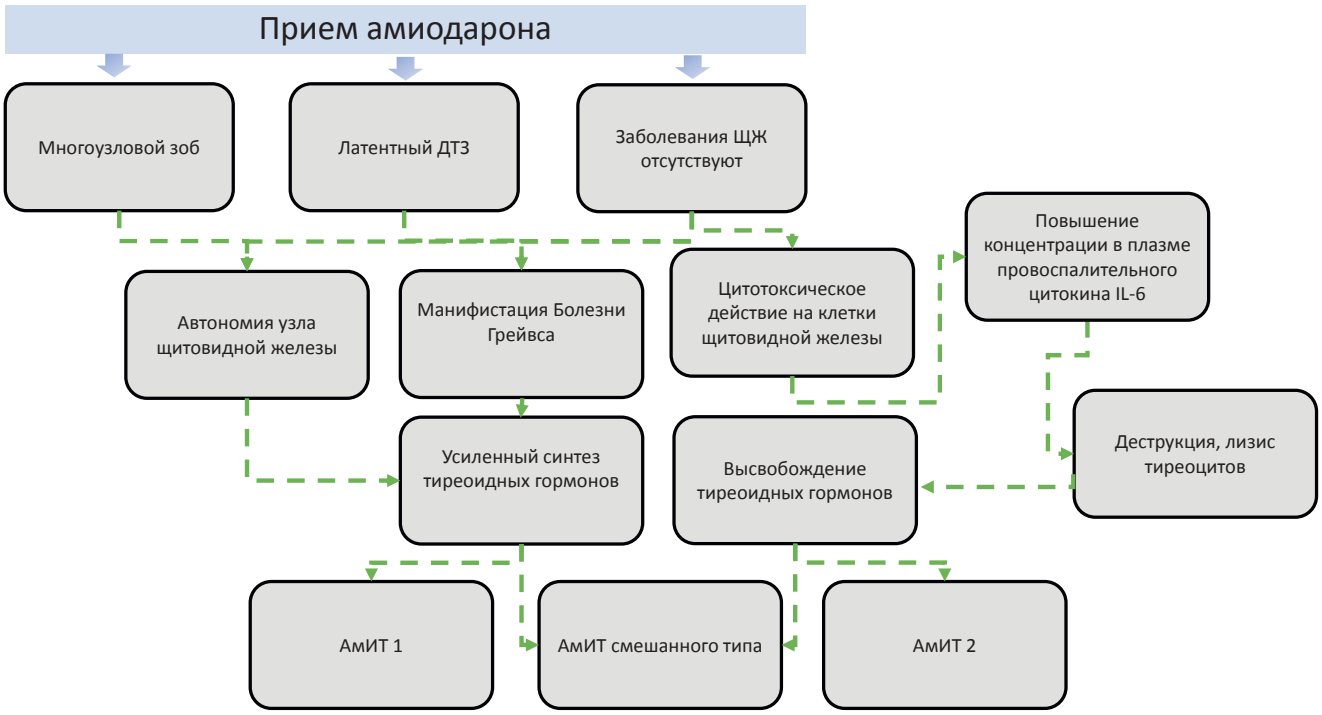


Рисунок 1. Патогенез амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

вариантом нарушения функции щитовидной железы на фоне приема амиодарона [4,5].

На сегодняшний день недостаточно информации о конкретных факторах, которые способствуют развитию АмИТ2. Временной интервал между началом приема антиаритмических препаратов и развитием тиреотоксикоза может варьировать от нескольких месяцев до нескольких лет. Основная опасность АмИТ2 заключается в ухудшении симптомов сердечной недостаточности, декомпенсации аритмий, повышении смертности, особенно среди пожилых пациентов [6].

фибрилляции предсердий (ФП). В 2022 году при плановом обследовании в поликлинике уровень гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона (ТТГ) был в пределах нормы (ТТГ – 1,58 мМЕ/мл, тироксин свободный (св. Т4) – 20 пмоль/л, трийодтиронин свободный (св. Т3) – 4,2 пмоль/л). Ухудшение состояния отмечает с января 2023 г., когда был госпитализирован в кардиологическое отделение в связи с пароксизмом ФП. При стационарном обследовании выявлено увеличение св.Т4–61,8 пмоль/л (11,5–23,0 пмоль/л); и подавление ТТГ до менее 0,01 мкМЕ/мл. По данным УЗИ щ/ж – объем 25 мл, структура неоднородная.

Фактор	АИТ 1 типа	АИТ 2 типа
Исходная патология щитовидной железы	Есть	Нет
Пальпация щитовидной железы	Узловой или диффузный зоб	Норма или небольшой зоб, чувствительный при пальпации
Продолжительность терапии Амиодароном	1-2 года	Более 2 лет
Лабораторные показатели	Высокий Т4св, Т3 в норме или повышен	Высокий Т4св, Т3 в норме или повышен
АТ-рТТГ	Отсутствуют если нет ДТЗ	Отсуствуют
Сцинтиграфия с Тс99-МИБИ	Очаговое/ диффузное накопление радиофармпрепарата	Захват радиофармпрепарата отсуствует
Цветное доплеровское картирование при ультразвуковом исследовании щитовидной железы	Кровоток выражен умерено	Кровоток отсуствует
Терапия	Тиростатики	Глюкокортикоиды
Последующий гипотиреоз	Нет	Есть

Рисунок 2. Сравнение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1-го и 2-го типов

Был установлен диагноз амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа, назначен тиамазол в дозе 40 мг в два приема, вместе с тем отменен постоянный прием амиодарона. Несмотря на назначенную терапию, пациент отметил нарастание слабости, утомляемости, мышечную слабость. За последующий месяц 4 раза был экстренно госпитализирован в связи с пароксизмами ФП.

В марте 2023 г. в связи с сохраняющимися жалобами на общую слабость, эпизоды сердцебиения, потливость пациент обратился повторно к эндокринологу для решения вопроса о коррекции терапии и выборе дальнейшей тактики.

При объективном осмотре состояние пациента удовлетворительное. Температура тела 36.7С. Кожные покровы обычной окраски, периферических отеков нет. Тремор рук, глазные симптомы не наблюдаются. При аускультации над легкими хрипы не выслушиваются, частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, аритмичны, с частотой 96 в минуту, АД 125/80 мм рт. ст. При пальпации щитовидной железы отмечается увеличение ее размеров, мягкость консистенции, отсутствие изменения шеи в проекции щитовидной железы.

По данным лабораторного обследования, в общем и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи отклонений не отмечалось. Уровни электролитов, глюкозы, общего холестерина сыворотки крови находились в пределах нормы. При гормональном исследовании сохранялись повышенные уровни гормонов щитовидной железы: св. Т3 8,5 пмоль/л (2,5–5,8 пмоль/л), св. Т4–43,3 пмоль/л (11,5–23,0 пмоль/л); ТТГ также оставался низким – менее 0,01 мМЕ/мл (0,17–4,05 мМЕ/л). С целью дифференциальной диагностики назначено определение уровня антител к структурам щитовидной железы, по результатам которого повышения их уровня не выявлено: АТ-ТПО – 11,17 МЕ/мл (0–34), АТ – рТТГ 0,8 МЕ/л (0–1,75). По данным УЗИ отмечалось увеличение объема щитовидной железы (суммарный объем 26,0 см^3), анэхогенные фокальные образования диаметром до 4,7х5,2х6,2 в левой доле, «образец 0» кровотока (практически полное отсутствие интрапаренхимальной васкуляризации щитовидной железы, единичные точечные локусы). Для подтверждения деструктивной формы тиреотоксикоза назначена сцинтиграфия щитовидной железы с технеция пертехнетатом, по данным которой было выявлено отсутствие накопления радиофармпрепарата.

Учитывая отсутствие выраженных клинических признаков тиреотоксикоза при объективном осмотре (отсутствие тремора пальцев рук, снижения массы тела, глазных симптомов), незначительное увеличение размеров щитовидной железы, преобладание увеличения св.Т4 по результатам проведенных исследований, отсутствие повышения АТ – рТТГ, отсутствие захвата РФП при сцинтиграфии, практически полное отсутствие кровотока при ЦДК диагноз был пересмотрен, выставлен диагноз амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа.

Учитывая отсутствие гиперфункции щитовидной железы при АмИТ2, тиреостатическая терапия была прекращена, в качестве лечения был назначен преднизолон в дозе 60 мг в сутки (40 мг утром, 20 мг в 16.00). Поскольку у пациента преобладала тяжесть ведущей кардиологической патологии, то наличие деструктивного тиреотоксикоза не являлось препятствием к проведению антиаритмической терапии, в связи с чем был восстановлен прием амиодарона.

После изменения терапии самочувствие больного улучшилось, перебои в работе сердца не беспокоили, уменьшились слабость, утомляемость, повысилась переносимость физических нагрузок. Лабораторные исследования в динамике в пределах нормы. С учетом положительной динамики проведена постепенная редукция дозировки преднизолона с последующей отменой. Впоследствии в связи с переходом пароксизмальной формы ФП в постоянную прием амиодарона был прекращен.

Обсуждение

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз чаще развивается в йододефицитных районах. При этом АмИТ1 возникает в результате избыточного синтеза тиреоидных гормонов по причине поступления большого количества йода в щитовидную железу у больных, как правило, имеющих латентную болезнь Грейвса-Базедова или один и более узлов щитовидной железы (с развитием функциональной автономии щитовидной железы). АмИТ2 – следствие ассоциированного с амиодароном воспаления и деструкции щитовидной железы и поступления в кровь ранее синтезированных в щитовидной железе тиреоидных гормонов.

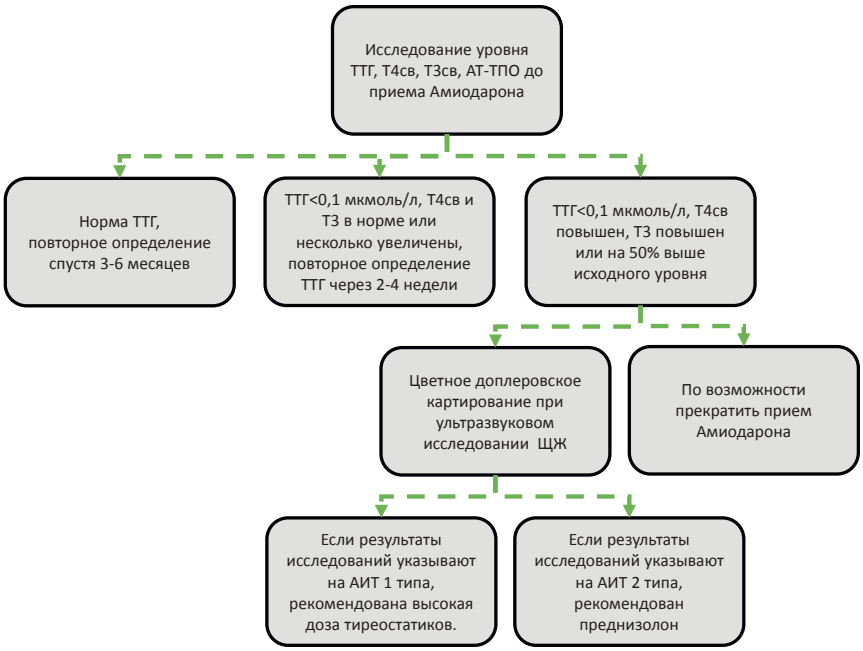


Рисунок 3. Подходы к наблюдению и лечению пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом

Развитие АмИТ, как правило, спонтанное, проявляется отягощением аритмий или развитием нового приступа. Возникают симптомы тиреотоксикоза – тахикардия, дрожь, одышка, потливость, снижение веса, нарушение сна. Наибольшую опасность заболевание представляет у пожилых пациентов с нарушенной функцией левого желудочка, поскольку усугубляет проявления имеющейся кардиальной патологии и может приводить к летальному исходу.

Ведение АмИТ является непростой задачей из-за сложности правильной постановки типа поражения щитовидной железы. Для клинициста очень важно правильно определить тип АмИТ, так как это определяет тактику лечения, принципиально отличающуюся при 1 и 2 типе (рис. 2).

Неправильный выбор терапии может привести к ухудшению клинического течения заболевания. Большинство авторов рекомендуют отменять амиодарон при развитии тиреотоксикоза, однако бывают случаи, когда это сделать невозможно. По мнению ряда авторов, если есть твердая уверенность в наличии у пациента АмИТ2, амиодарон можно не отменять. При АмИТ1 типа желательна отмена препарата.

Алгоритм наблюдения пациентов, находящихся на терапии амиодароном, представлен на рис. 3

Трудность диагностики типа АмИТ связана не определением статуса тиреотоксикоза, а с выявлением его патофизиологических механизмов. Амиодарон накапливается в различных органах – печени, легких, жировой ткани, в меньшей степени в почках, скелетных мышцах, щитовидной железе, головном мозге, сердце. В результате медленного высвобождения препарата (6 мг органического йода в день), нарушение функции щитовидной железы может возникать и через несколько месяцев после отмены препарата. В случае если до назначения АмИТ у пациента был выявлен субклинический тиреотоксикоз в результате токсической аденомы щитовидной железы или диффузного токсического зоба, то рекомендовано провести радиойодтерапию или оперативное лечение перед началом антиаритмической терапией амиодароном.

Таким образом, правильное понимание влияния амиодарона на физиологию щитовидной железы и метаболизм тиреоидных гормонов, имеет решающее значение. Поскольку АмИТ связан с трехкратным повышением риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий, важна ранняя диагностика и эффективное лечение [9]. В некоторых случаях, когда невозможно дифференцировать диагноз, рассматривается комбинированная терапия тиреостатиками и глюкокортикоидами.

В нашем клиническом случае на фоне лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у больного развился амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа. Несмотря на отмену амиодарона,

симптоматика заболевания прогрессировала. Принимая во внимание возникновение пароксизмов ФП в результате отмены амиодарона, было целесообразно возобновить его прием для профилактики фатальных желудочковых нарушений ритма сердца и компенсация тиреотоксикоза. В случае легкого течения АмИТ2 на фоне отмены препарата (при отсутствии противопоказаний) происходит самостоятельное восстановление функции щитовидной железы. В некоторых случаях самопроизвольное затихание процесса происходит на фоне продолжения терапии амиодароном.

Заключение

Для правильного введения пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом принципиально важно определить его тип. Для верификации диагноза необходимо выполнять сцинтиграфию щитовидной железы с определением захвата радиофармпрепарата, а также исследовать уровень антител к рецепторам ТТГ. Требуется тщательный контроль пациентов, принимающих амиодарон, поскольку развившийся тиреотоксикоз приводит к рецидивам нарушения сердечного ритма. Для профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма пациентам, принимающим амиодарон, рекомендовано периодическое исследование функции щитовидной железы. Длительный прием амиодарона требует наблюдения эндокринолога и кардиолога, оценки функции щитовидной железы как во время приема препарата, так и после отмены 1 раз в 6 месяцев в течение 2 лет.

Литература/References

1. Maqdasy S, Benichou T, Dallel S, et al. Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: Update and review of the literature. Ann Endocrinol (Paris). 2019; 80(1):54–60. https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.05.001
2. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodaroneassociated thyroid dysfunction. Eur Thyroid J. 2018; 7(2):55–66. https://doi.org/10.1159/000486957
3. Гринева Е. Н., Цой У.А., Каронова Т.Л., и др. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2020. – Т. 16. – № 2. – С. 12–24. https://doi.org/10.14341/ket12693
4. Uchida T, Kasai T, Takagi A, et al. Prevalence of amiodaroneinduced thyrotoxicosis and associated risk factors in Japanese patients. Int J Endocrinol. 2014; 2014(2):1–6. https://doi.org/10.1155/2014/534904
5. Улупова Е. О., Богданова Г.А., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Соотношение свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови больных амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 1 и 2 типов // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5. – № 3. – С. 28–35. https://doi.org/10.18705/2311–4495–2018–5–3–28–35
6. Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld AC, et al. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 75(3):388–394. https://doi.org/10.1111/j.1365–2265.2011.04087.x
7. Schubert L, Bricaire L, Groussin L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. Ann Endocrinol (Paris). 2021; 82(3–4):163–166. https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.04.009
8. Censi S, Bodanza V, Manso J, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Differential diagnosis using 99mTc-SestaMIBI and Target-to-Background Ratio (TBR). Clin Nucl Med. 2018; 43(9):655–662. https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002207
9. Yiu, K. H., Jim, M. H., Siu, C. W., Lee, C. H., Yuen, M., Mok, M., Shea, Y. F., Fan, K., Tse, H. F., & Chow, W. H. (2009). Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 94(1), 109–114. https://doi.org/10.1210/jc.2008–1907

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Титова Виктория Викторовна** – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru
Деева Татьяна Михайловна – врач-эндокринолог, заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ «ГКБ им. В. П. Демихова». Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4.
Муслимова Хадижат Муратовна – клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, ORCID: 0009-0007-7183-4319
*Автор, ответственный за контакт с редакцией: meteora-vica@mail.ru

Рукопись получена 12.03.2024. **Рецензия получена** 04.00.2024. **Принята к публикации** 14.04.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests

***Victoria V. Titova** – assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru
Tatiana M. Deeva – endocrinologist, head of the department of endocrinology, State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital named after. V. P. Demikhov". Russia, Moscow, st. Shkuleva, 4.
Khadizhat M. Muslimova – clinical resident, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0009-0007-7183-4319
*Corresponding author: meteora-vica@mail.ru

Received: 12.03.2024. **Revision Received:** 04.00.2024. **Accepted:** 14.04.2024.

Стартуй правильно

на каждом этапе диабетического континуума

Преимущества Глюкофаж® Лонг по сравнению с метформином немедленного высвобождения:

Улучшение контроля гликемии[2,3]

1 РАЗ В ДЕНЬ

Удобство применения – прием всего **1 раз в сутки**[1,3]

Лучшая переносимость[4]

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

ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ
метформин пролонгированного высвобождения

Профилактика и лечение диабета и его осложнений на всех этапах диабетического континуума[3]

Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Глюкофаж Лонг®, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке: http://analytics.qr-codes.com/?id=22642

Информация для специалистов здравоохранения
СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ГПН — глюкоза плазмы натощак, HbA1c — гликированный гемоглобин (%), ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.
1. Timmins P et al.Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721–729. 2. Derosa G, et al. Drug Design, Development and Therapy. 2017;11:1481–1488. 3. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Глюкофаж® Лонг 500 мг (ЛРС-002098/10), 750 мг (ЛП-000509) и 1000 мг (ЛП-002396). 4. Blonde L et al. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565–72. 5. Russia Pharma Awards 2020 от 15.12.2020 (Премия в области фармации) 1-ое место в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой».

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

RU-GLUPL-00270
Реклама

MERCK

ЗАЩИЩАЯ ЖИЗНЬ*

Форсига
(Дапаглифлозин)

ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ САХАРОСНИЖАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ, ПОКАЗАВШИЙ КОМПЛЕКСНУЮ КАРДИО-РЕНАЛЬНУЮ ЗАЩИТУ** У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА С ДВУМЯ И БОЛЕЕ ФАКТОРАМИ СС РИСКА[1-8]

ФОРСИГА, 10 МГ (ДАПАГЛИФЛОЗИН). КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.
Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое наименование: Форсига. Международное непатентованное наименование: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ГПП-1) эксенатидом пролонгированного действия в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска* для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. * возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Симптоматическая хроническая сердечная недостаточность у взрослых пациентов. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания. Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический кетоацидоз. Нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м2 (для начала терапии). Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа. Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции). С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыделительной системы, повышение показателя гематокрита. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Перед началом терапии препаратом Форсига следует оценить состояние водно-солевого обмена и, при необходимости, восполнить объем циркулирующей крови (ОЦК). СД 2 типа. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия с метформином: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов ГПП-1 – эксенатидом пролонгированного действия, в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформином: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае недостаточного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая болезнь почек. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Побочное действие. Перечень нежелательных реакций, отмеченные в плацебо-контролируемых исследованиях дапаглифлозина и при пострегистрационном наблюдении, приведены далее по тексту. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто* – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции*,2,3, инфекция мочевыводящих путей*,2,3; нечасто** – грибковые инфекционные заболевания**; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)[2,3]. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином)[1]; нечасто** – снижение ОЦК[2,3], жажда**; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД 2 типа)[2,3,11]. Нарушения со стороны нервной системы: часто* – головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто** – запор**, сухость во рту**. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто* – сыпь[1]; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто* – боль в спине*. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто* – дизурия, полиурия*,2; нечасто** – никтурия**; очень редко – тубулоинтерстициальный нефрит. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто** – вульвовагинальный зуд**, генитальный зуд**. Лабораторные и инструментальные данные: часто* – повышение значения гематокрита[1], снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии[1], дислипидемия[9]; нечасто** – повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии**,2, повышение концентрации мочевины в крови**, уменьшение массы тела**. 1. Представлены данные о применении препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. 2. См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. 3. Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: вульвовагинальную грибковую инфекцию, вагинальную инфекцию, баланит, грибковую инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов, инфекцию половых органов у мужчин, инфекцию полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы. 4. Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочевого тракта, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простаты. 5. Снижение ОЦК включает, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия. 6. Полиурия включает предпочтительные термины: поллакиурия, полиурия и усиление диуреза. 7. Средние изменения значения гематокрита от исходных значений составили 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения гематокрита > 55% отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. 8. Среднее изменение следующих показателей в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и группе плацебо, соответственно, составило: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин-ЛПВП 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин-ЛПНП 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды –2,7% по сравнению с 0,7%. 9. См. раздел «Особые указания». 10. Нежелательная реакция отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, эритематозная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулезная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях и исследованиях с активным контролем (группа, получавшая дапаглифлозин: n = 5936, контрольная группа: n = 3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%). 11. Отмечено в исследовании сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа (DECLARE). Частота основана на годовом показателе. * Отмечены у ≥ 2% пациентов и на ≥ 1% чаще, и у большего количества пациентов (как минимум, на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо. ** Оценены исследователем как возможно связанные, вероятно связанные или связанные с исследуемой терапией и отмечены у ≥ 0,2% пациентов и на ≥ 0,1% чаще и у большего количества пациентов (как минимум, на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо. ЛПФ отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулезная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследованиях (группа, получавшая дапаглифлозин: n = 5936, контрольная группа: n = 3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты «частое». **Отмечены у ≥ 2% пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и на ≥ 1% чаще, чем в группе плацебо. **Отмечены у ≥ 0,2% пациентов и на ≥ 0,1% чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП – 002596 от 21.08.2014 г.

СД – сахарный диабет, СС – сердечно-сосудистый, ТПН – терминальная почечная недостаточность, гСН – госпитализация по причине сердечной недостаточности.
* Имеются в виду результаты исследования DECLARE-TIMI 58, в котором дапаглифлозин показал снижение риска сердечно-сосудистой смерти или гСН в широкой популяции пациентов с СД2 и ≥ 2 дополнительными факторами СС-риска или с диагностированным ССЗ, а также снижение HbA1c[1,2].
** Имеются в виду результаты исследований DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DELIVER, объединенного анализа DAPA-HF и DELIVER, DAPA-CKD по изучению влияния дапаглифлозина на снижение риска ряда СС-осложнений и функцию почек у пациентов с СД2, ХСН и ХБП, что легло в основу зарегистрированных показаний в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига.

1. Wiviott SD et al. N Engl J Med 2019; 380: 347–357. 2. Mosenzon O et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):606–617. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 (перерегистрацию 16.03.2022) https://grls.rosminzdravru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b8c830f1-cee7-46c5-9f7d-09f6527455a3a (дата доступа 12.12.2023). 4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):31–39., Supplement to: Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Lancet 2018; published online Nov 10. 5. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008. 6. Solomon SD et al. Eur J Heart Fail. 2021;23(7):1217–1225. 7. Jhund PS et al. Nat Med. 2022;28(9):1956–1964. 8. Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436–1446.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.
Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Форсига® (дапаглифлозин).
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКО», 30 этаж.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
FOR-RU-19469. Дата одобрения 14.12.2023. Дата истечения 14.12.2025.

AstraZeneca