

УДК 616.379-008.64:615.03



## ДЕКОМПЕНСИРОВАННАЯ ФОРМА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Е.А. Санина, М.А. Хачумова,  
С.О. Паненко, И.И. Кузнецов, А.А. Кивва, В.И. Полякова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

E-mail: gantsgorn@inbox.ru

Получено 23.05.2021

Принята к печати 07.10.2021

**Цель.** Анализ схем фармакотерапии декомпенсированной формы сахарного диабета 2 типа (СД2) и оценка их соответствия клиническим рекомендациям.

**Материалы и методы.** Был выполнен фармакологический ретроспективный анализ 54 историй болезни пациентов с декомпенсированной формой СД2. В 1 группу (n=24; 44%) вошли пациенты, у которых по окончании 3-х месяцев гипогликемической терапии наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 50% и более, а во 2 группу (n=30; 56%) – у которых уровень HbA1c снизился менее, чем на 50%.

**Результаты.** Уровень HbA1c в 1-й группе составил 10,4%, во 2-й группе 13,2% (p<0,001). Однако целевой уровень глюкозы плазмы венозной крови и HbA1c не были достигнуты ни в одной из групп пациентов. Общее количество назначаемых лекарственных средств составляло от 4 (в 25% (n=6) и 10% (n=3) случаев в 1 и 2 группах, соответственно) до 8 (в 12,5% (n=3) и 20% (n=6) случаев в 1 и 2 группах, соответственно), то есть полипрагмазия наблюдалась в абсолютном большинстве случаев. В ряде случаев были зафиксированы нарушения клинических рекомендаций: пациентам при наличии ожирения назначались препараты инсулина; при наличии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза – производные сульфонилмочевины, но при этом редко назначались современные сахароснижающие лекарственные средства (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4), обладающие доказанными преимуществами в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков.

**Заключение.** Тактика лечения данной медико-социально значимой патологии в реальной клинической практике не в полной мере соответствует актуальным клиническим рекомендациям и требует дальнейшей оптимизации контроля эффективности.

**Ключевые слова:** гликированный гемоглобин; инсулин; полипрагмазия; сахарный диабет 2 типа; сахароснижающие лекарственные средства

**Список сокращений:** HbA1c – гликированный гемоглобин; СД – сахарный диабет; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ЛС – лекарственное средство; ИМТ – индекс массы тела; иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа; аргПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4; БАБ – бета-адреноблокатор; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АМР – антагонист минералокортикоидных рецепторов; БКК – блокатор кальциевых каналов; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; p – уровень статической значимости; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; Q1–Q3 – интерквартильный размах; М – медиана; SD – стандартное отклонение.

## TYPE 2 DIABETES MELLITUS'S DECOMPENSATED FORM: ON THE PROBLEM OF EFFECTIVE PHARMACOTHERAPY IN REAL CLINICAL PRACTICE

A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn, E.A. Sanina, M.A. Khachumova,  
S.O. Panenko, I.I. Kuznetsov, A.A. Kivva, V.I. Polyakova

Rostov State Medical University  
29, Nakhichevsky st, Rostov-on-Don, Russia, 344022

E-mail: gantsgorn@inbox.ru

Received 23 May 2021

Accepted 7 Oct 2021

**Для цитирования:** А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Е.А. Санина, М.А. Хачумова, С.О. Паненко, И.И. Кузнецов, А.А. Кивва, В.И. Полякова. Декомпенсированная форма сахарного диабета 2 типа: к вопросу об эффективной фармакотерапии в реальной клинической практике. *Фармация и фармакология*. 2021;9(5):377-386. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-377-386

© А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Е.А. Санина, М.А. Хачумова, С.О. Паненко, И.И. Кузнецов, А.А. Кивва, В.И. Полякова, 2021

**For citation:** A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn, E.A. Sanina, M.A. Khachumova, S.O. Panenko, I.I. Kuznetsov, A.A. Kivva, V.I. Polyakova. Type 2 diabetes mellitus's decompensated form: on the problem of effective pharmacotherapy in real clinical practice. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(5):377-386. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-377-386

**The aim** of this retrospective study was to analyze the pharmacotherapy regimens of the decompensated form of type 2 diabetes mellitus (DM2) and to evaluate its effectiveness, its compliance with clinical recommendations.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 54 medical cards of patients with decompensated DM2 was conducted. The 1<sup>st</sup> group (n=24; 44%) included the patients who had a decrease in glycated hemoglobin (HbA1c) by 50% or more in 3 months after hypoglycemic therapy; and the 2<sup>nd</sup> group (n=30; 56%) – the patients whose HbA1c level decreased by less than 50%.

**Results.** A HbA1c level was 10.4% in the 1<sup>st</sup> group and 13.2% in the 2<sup>nd</sup> group (p<0.001). However, the target levels of venous blood plasma glucose and HbA1c were not achieved in any of the patient groups. The total number of the drugs prescribed to the patients ranged from 4 (in 25% (n=6) and 10% (n=3) cases in the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> groups, respectively) to 8 (in 12.5% (n=3) and 20% (n=6) cases in the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup>, groups, respectively). However, in a number of cases some violations of clinical recommendations were recorded: the prescription to the obese patients of insulin drugs, the administration of sulfonylureas derivatives to patients with a history of cardiovascular diseases of the atherosclerotic origin, but modern hypoglycemic drugs with proven benefits in reducing cardiovascular risks were rarely prescribed.

**Conclusion.** The tactics of pharmacotherapy in the patients with a decompensated form of DM2 does not fully comply with the approved clinical guidelines, which requires the effectiveness of treatment optimization of this medically and socially significant pathology.

**Keywords:** glycated hemoglobin; hypoglycemic drugs; insulin; polypragmasia; type 2 diabetes mellitus

**Abbreviations:** HbA1 – glycated hemoglobin; DM – diabetes mellitus; DM1 – type 1 diabetes mellitus; DM2 – type 2 diabetes mellitus; BMI – body mass index; iSGLT-2 – sodium glucose cotransporter inhibitor type 2; GLP-1 – glucagon-like peptide-1 receptor agonist; iDPP-4 – dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; BAs – beta-adrenoblocker; ACEi – angiotensin converting enzyme inhibitor; MRA – mineralocorticoid receptor antagonist; CCB – calcium channel blocker; HDL – high density lipoprotein; LDL – low density lipoprotein; p-value – level of static significance; OR – odds ratio; CI – confidence interval; Q1–Q3 – interquartile range; M – median; SD – standard deviation; QoL – quality of life.

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – одна из наиболее важных медико-социальных проблем общественного здравоохранения в мире, поскольку является хроническим, неизлечимым заболеванием, терапевтические аспекты которого требуют от пациента существенного изменения своего образа жизни [1].

Общая численность пациентов с СД в Российской Федерации по данным на январь 2019 г. составила 4584575 (3,12% населения РФ), в том числе: СД1 типа (СД1) – 5,6% (256,2 тыс.), СД2 типа (СД2) – 92,4% (4,24 млн.), другие типы СД – 2% (89,9 тыс.). В настоящее время средняя распространенность СД 1 составляет 174,4 на 100 тыс. населения, СД2 – 2885,7 на 100 тыс., других типов СД – 61,2 на 100 тыс. населения<sup>1</sup>. С 2000 г. численность пациентов с СД в РФ выросла в 2,2 раза: с 2,043 млн. до 4,58 млн. человек. Как и во многих странах мира, в РФ продолжается рост распространенности преимущественно СД2, с ежегодным увеличением более чем на 250–300 тыс. пациентов. В течение 2018 г. выявлено 10805 новых случаев СД1 и 298628 – СД2 [2]. Однако и эти цифры не в полной мере отражают истинные масштабы неинфекционной эпидемии. Дело в том, что в регистре<sup>2</sup> фиксируются только официально зарегистрированные случаи заболевания. При этом, по данным национального эпидемиологического исследования NATION [3], включившего более 26 тыс. человек в 63 субъектах РФ, доля не выявленного СД2 в среднем составляет 54%. Таким образом, фактическая

распространенность СД2 при активном скрининге по уровню HbA1c почти в 2 раза выше официально регистрируемой и может достигать 8–9 млн. человек [2].

Высокая медико-социальная значимость СД обусловлена, в том числе, высоким риском развития ассоциированных микро- (нефропатия, ретинопатия) и макроангиопатий (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, заболевания артерий нижних конечностей). В частности, СД является одним из ведущих факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения, в клинической практике приводящих к так называемым «сосудистым катастрофам» в 3–4 раза чаще, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [4–6].

HbA1c – интегральный показатель гликемии, служащий незаменимым диагностическим критерием в мониторинге углеводного обмена, оценке эффективности сахароснижающей терапии и прогнозе течения СД, поэтому его определение в настоящее время является обязательным [7, 8]. Так, снижение уровня HbA1c на 1% у больных с СД2 снижает риск смерти на 21%, острого инфаркта миокарда – на 14%, микрососудистых осложнений – на 37% [9, 10]. Согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения, выделяют компенсированный диабет (6,0–6,5% HbA1c), субкомпенсированный диабет (6,6–7,0% HbA1c) и декомпенсированный диабет (> 7,0% HbA1c) [9].

Лечение СД – одна из наиболее затратных статей бюджета здравоохранения во многих странах мира. Так, в 2017 г. объем рынка сахароснижающих препаратов в РФ составил примерно 11612,5 млн. рублей. В США в 2012 г. на лечение СД было потрачено 245

<sup>1</sup> Федеральный регистр сахарного диабета РФ. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://sd.diaregistry.ru/content/epidemiologiya.html>

<sup>2</sup> Там же.

миллиардов долларов, в Италии в 2014 г. – около 20,3 миллиардов евро [6, 11]. При эффективной терапии на ранней стадии заболевания уменьшаются осложнения болезни, инвалидизация и смертность. При этом, отмечается увеличение расходов на первоначальной стадии, а затем – их снижение за счет предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями [12].

Пациенты с СД2, особенно старших возрастных групп, часто имеют сопутствующие хронические заболевания, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, депрессивные расстройства, хроническое заболевание почек, что требует одновременного назначения нескольких, как правило, более 5–7 лекарственных средств (ЛС), что подвергает больных данного профиля высокому риску полипрагмазии [13, 14].

С позиций фундаментальной и клинической фармакологии, полипрагмазия является основной причиной развития нежелательных побочных реакций у людей пожилого и старческого возраста [15, 16]. Полипрагмазия увеличивает вероятность побочных эффектов ЛС, «дублирование» фармакотерапии, обостряет вопросы лекарственных взаимодействий, снижает приверженность пациентов к антидиабетической терапии, зачастую обуславливает неоптимальный гликемический контроль. Наличие полипрагмазии также связано с каскадом назначения ЛС, при котором их побочные эффекты ошибочно интерпретируются как новые патологические состояния, что может привести к назначению новых ЛС. Полифармация имеет и другие негативные последствия для здоровья, такие как повышенный риск госпитализации, ухудшение клинического статуса, низкое качество жизни пациентов и значительные экономические последствия [13, 14].

**ЦЕЛЬ.** Анализ схем фармакотерапии декомпенсированной формы сахарного диабета 2 типа в условиях эндокринологического стационара и оценка их соответствия клиническим рекомендациям.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование было основано на анализе медицинских карт 54 пациентов с СД2, в плановом порядке госпитализированных в стационар эндокринологического профиля в 2019 г. В нашем исследовании изучались исключительно официальные документы (истории болезни), их анализ не включал прямой идентификации личности пациентов, поэтому конфиденциальность персональных данных ни в коей мере не была нарушена. Таким образом, планирование и проведение исследования полностью соответствовали положениям об этической корректности выполнения биомедицинских работ<sup>3</sup> [17, 18].

Критерии включения пациентов в исследование: СД2 в стадии декомпенсации, длительность заболевания более 10 лет, длительный и регулярный прием сахароснижающих ЛС. Критерии исключения пациентов из исследования: СД1 и иные нарушения углеводного обмена, прием гипогликемических ЛС менее 3 месяцев, неорганическое и/или функциональное поражение головного мозга, синдром старческой астении (по критериям Fried), отягощенная наследственность, заболевания щитовидной железы, заболевания печени, органов брюшной полости, возраст пациентов до 45 лет.

Анамнез жизни, модифицируемые, не модифицируемые факторы риска, биохимические показатели, терапевтические схемы и их модификации для лечения гипергликемии и сопутствующей патологии были подвергнуты фармакологической оценке, в том числе и на соответствие существующим клиническим рекомендациям с целью выбора наиболее оптимальной с позиции лечащего врача и пациента. В качестве критерия эффективности проводимой терапии был выбран уровень HbA1c.

Исходя из оценки уровня HbA1c (целевые уровни варьировали от 6,5% до 8%, исходные – от 13% до 17,2%) в динамике через 3 месяца после госпитализации среди пациентов были выделены две группы: в 1 группу (n=24) вошли пациенты, у которых наблюдалось снижение уровня HbA1c на 50% и более, во 2 группу (n=30) – больные, у которых уровень HbA1c снизился менее, чем на 50%.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, исходным показателям клинического статуса ( $p>0,05$ ). Общая клиническая характеристика пациентов 1 и 2 групп представлена в таблицах 1 и 2.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа: критерий Шапиро-Уилка, t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна Уитни, критерий Фишера, V-критерий Крамера, коэффициент корреляции Спирмена (значения коэффициента корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока), F-критерий Фишера, критерий Шеффе. Различия принимали статистически значимыми при  $p<0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего, нами был оценен статус пациентов по основному заболеванию по окончании 3 месяцев гипогликемической терапии. Было выявлено, что целевой уровень глюкозы плазмы венозной кро-

<sup>3</sup> Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ.

ви и HbA1c не были достигнуты ни в одной из групп пациентов. При сравнении средних величин уровня HbA1c с помощью t-критерия Стьюдента в 1-й и во 2-й группе были обнаружены статистически значимые отличия ( $p < 0,001$ ): уровень HbA1c (%) в 1-й группе составил 10,4%, во 2-й группе 13,2%. Сопоставление показателей глюкозы в группах выявило статистически незначимую разницу ( $p = 0,264$ ): уровень глюкозы плазмы венозной крови 8,5 ммоль/л и в 1-й группе и 9,2 ммоль/л во 2-й, соответственно.

В последующем были детально проанализированы фармакотерапевтические схемы гипогликемической терапии. В таблице 3 представлены зарегистрированные нами схемы и частота их назначения в 1 и 2 группах пациентов.

Таким образом, мы обнаружили 18 используемых схем гипогликемической терапии. В обеих группах несовместимые друг с другом гипогликемические средства не назначались. Также соблюдены рекомендации относительно назначения представителя группы бигуанидов – метформина в качестве инициации терапии у больных СД2 и использования его в основе дальнейшей терапии у большинства пациентов, что соответствует, как российским, так и международным рекомендациям [19, 20].

Однако, детальная оценка этих схем (таблица 4) позволила выявить в ряде случаев нарушения актуальных в настоящее время клинических рекомендаций [19].

**Таблица 1 – Общая клиническая характеристика (количественные показатели) пациентов**

Показатель	1 группа (n=24)				2 группа (n=30)				p
	Мужчины (n=10)		Женщины (n=14)		Мужчины (n=14)		Женщины (n=16)		
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Возраст	61,0	60,5–62,5	62	58,0–66,0	62,0	61,0–68,0	68,0	67,0–68,5	0,15
Исходный уровень глюкозы плазмы крови	12,8	10,9–14,0	12,5	12,0–13,6	16,0	14,0–16,0	15,0	14,0–16,6	0,10
Исходный уровень HbA1c	17,0	16,2–17,1	13,7	13,6–15,3	16,6	13,2–16,7	14,4	13,9–14,8	0,40
Целевой уровень HbA1c	7,0	6,8–7,3	7,0	6,8–7,5	7,0	7,0–7,5	7,0	6,8–7,5	0,80
ИМТ	Me±SD	95% ДИ	Me±SD	95% ДИ	Me±SD	95% ДИ	Me±SD	95% ДИ	p
	32,0±2,4	30,4–30,7	34,3±0,8	31,9–36,7	38,7±4,4	35,3–42,1	34,9±0,7	33,9–39,9	0,61

Примечание: 1 группа (n=24) – пациенты со снижением уровня HbA1c на 50% и более; 2 группа (n=30) – пациенты со снижением HbA1c менее, чем на 50%; HbA1c – гликированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; Me – медиана; Q1–Q3 – интерквартильный размах; SD – стандартное отклонение; p – уровень статистической значимости (критерий Шапиро-Уилка)

**Таблица 2 – Общая клиническая характеристика (качественные показатели) пациентов**

Показатель	Группы пациентов								p*	V**	ОШ; 95% ДИ
	1 группа (n=24)				2 группа (n=30)						
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Пол	Мужской		Женский		Мужской		Женский		0,417	0,125	0,60; 0,20–1,8
	9	37,5	15	62,5	15	50	15	50			
Социальный статус	Работает		Не работает		Работает		Не работает		0,692	0,178	–
	0	0	24	100	2	6,7	28	93,3			
Ожирение	Имеется		Отсутствует		Имеется		Отсутствует		0,097	0,309	2,4; 1,6–3,4
	20	83,3	4	16,7	15	50	15	50			
Артериальная гипертензия	Имеется		Отсутствует		Имеется		Отсутствует		–	–	–
	24	100	0	0	30	100	0	0			
Ишемическая болезнь сердца	Имеется		Отсутствует		Имеется		Отсутствует		1,00	<0,001	1,0; 0,33–3,0
	12	50	12	50	15	50	15	50			
Наследственная предрасположенность к СД	Имеется		Отсутствует		Имеется		Отсутствует		0,558	0,098	0,67; 0,21–2,2
	18	75	6	25	21	70	9	30			
Школа пациентов с СД	Посещали		Не посещали		Посещали		Не посещали		0,637	0,158	0,45; 0,07–2,7
	18	75	6	25	26	86,7	4	13,3			

Примечания: 1 группа (n=24) – пациенты со снижением уровня HbA1c на 50% и более; 2 группа (n=30) – пациенты со снижением HbA1c менее, чем на 50%; n – абсолютное значение; p-value – уровень статической значимости (статистически значимо при  $p < 0,05^*$ ; критерий Фишера); \*\*V – критерий Крамера; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал (имеет значение при выходе за границу 1)

Таблица 3 – Используемые схемы гипокликемической терапии в 1 и во 2 группах

Схема гипокликемической терапии	Количество пациентов, получающих/ не получающих данную схему								p*	V**
	1 группа (n=24)				2 группа (n=30)					
	Использующие		Не использующие		Использующие		Не использующие			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
1 Инсулин аспарт бифазный	0	0	24	100	3	10	27	90		
2 Инсулин детемир + Инсулин лизпро	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
3 Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] + Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
4 Инсулин детемир + Метформин	0	0	24	100	2	6,7	28	93,3		
5 Метформин + Глибенкламид	2	8,4	22	91,6	1	3,4	29	96,6		
6 Метформин + Гликлазид	0	0	24	100	7	23,4	23	76,6		
7 (Дапаглифлозин + Метформин) + Глибенкламид	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
8 (Дапаглифлозин + Метформин) + Гозоглиптин + Глибенкламид	1	4,2	23	95,8	0	0	30	100		
9 Инсулин детемир + Инсулин аспарт + Метформин	1	4,2	23	95,8	3	10	27	90		
10 Инсулин гларгин + Инсулин аспарт + Метформин	1	4,2	23	95,8	0	0	30	100		
11 Инсулин детемир + Метформин + (Антитела к С-концевому фрагменту β-субъединицы рецептора инсулина и антитела к эндотелиальной NO-синтазе аффинно очищенные)	0	0	24	100	3	10	27	90	<0,001	0,884
12 Инсулин гларгин + Метформин + Гозоглиптин	3	12,5	21	87,5	1	3,4	29	96,6		
13 Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] + Метформин + Глибенкламид	0	0	24	100	2	6,7	28	93,3		
14 Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] + Метформин + (Антитела к С-концевому фрагменту β-субъединицы рецептора инсулина и антитела к эндотелиальной NO-синтазе аффинно очищенные)	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
15 Метформин + Глибенкламид + Алоглиптин	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
16 Инсулин гларгин + (Дапаглифлозин + Метформин) + Метформин	1	4,2	23	95,8	3	10	27	90		
17 Инсулин детемир + Метформин + Глибенкламид	0	0	24	100	3	10	27	90		
18 Метформин + Гозоглиптин	0	0	24	100	2	6,7	28	93,3		

Примечание: 1 группа (n=24) – пациенты со снижением уровня HbA1c на 50% и более; 2 группа (n=30) – пациенты со снижением HbA1c менее, чем на 50%; n – абсолютное значение; p-value – уровень статической значимости (статистически значимо при p<0,05\*; критерий Фишера); \*\*V – критерий Крамера

Таблица 4 – Используемые группы гипогликемических ЛС в 1 и во 2 группах

Группы гипогликемических ЛС	Количество пациентов, имеющих ЛС данной группы в качестве компонента терапии								p*	V**	ОШ; 95% ДИ
	1 группа (n=24)				2 группа (n=30)						
	Наличие ЛС в терапии		Отсутствие ЛС в терапии		Наличие ЛС в терапии		Отсутствие ЛС в терапии				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Бигуаниды	14	58,4	10	66,7	26	86,7	4	13,3	0,028	0,321	0,215; 0,06–0,82
Препараты инсулина	19	79,2	5	20,8	19	63,4	11	36,6	0,243	0,172	2,2; 0,64–7,6
Препараты сульфонилмочевины	15	62,5	9	37,5	17	56,7	13	43,3	0,783	0,059	0,78; 0,26–2,35
арГПП-1	3	12,5	21	87,5	1	3,3	29	96,7	0,312	0,174	4,14; 0,4–42,66
иНГЛТ-2	0	0	24	100	3	10	27	90	0,245	0,217	0,59; 0,41–0,69
идПП-4	4	16,7	20	83,3	2	6,7	28	93,3	0,389	0,158	2,8; 0,47–16,8

Примечание: 1 группу (n=24) – пациенты со снижением уровня HbA1c на 50% и более; 2 группа (n=30) – пациенты со снижением HbA1c менее, чем на 50%; n – абсолютное значение; p-value – уровень статической значимости (статистически значимо при p<0,05\*; критерий Фишера); ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал (имеет значение при выходе за границу 1); \*\*V – критерий Крамера; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; идПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Таблица 5 – Используемые терапевтические схемы для антигипертензивных ЛС в 1 и 2 группах

Схема антигипертензивной терапии	Количество пациентов, получающих/не получающих данную схему								p*	V**
	1 группа (n=24)				2 группа (n=30)					
	Использующие		Не использующие		Использующие		Не использующие			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
1 Бисопролол + Индапамид + Периндоприл	0	0	24	100	9	30	21	70	<0,001	0,942
2 Бисопролол + Индапамид + Лозартан	0	0	24	100	3	10	27	90		
3 Бисопролол + Амлодипин + Периндоприл	0	0	24	100	3	10	27	90		
4 Бисопролол + Индапамид	0	0	24	100	3	10	27	90		
5 Периндоприл + Индапамид	3	12,5	21	87,5	3	10	27	90		
6 Индапамид + Лозартан	0	0	24	100	3	10	27	90		
7 Бисопролол	0	0	24	100	3	10	27	90		
8 Бисопролол + Индапамид + Амлодипин + Кандесартан	0	0	24	100	3	10	27	90		
9 Бисопролол + Моксонидин + Нифелипин	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
10 Индапамид	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
11 Бисопролол + Моксонидин + Лозартан + Спиринолактон	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
12 Метопролол + Индапамид + Кандесартан	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
13 Амлодипин + Лозартан	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
14 Индапамид + Периндоприл + Моксонидин + Бисопролол	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
15 Индапамид + Лизиноприл + Амлодипин + Бисопролол	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		

Примечание: 1 группа (n=24) – пациенты со снижением уровня HbA1c на 50% и более; 2 группа (n=30) – пациенты со снижением HbA1c менее, чем на 50%; n – абсолютное значение; p-value – уровень статической значимости (статистически значимо при p<0,05\*; критерий Фишера); \*\*V – критерий Крамера.

Таблица 6 – Используемые группы антигипертензивных ЛС в 1 и 2 группах

Группы антигипертензивных ЛС	Количество пациентов, имеющих ЛС данной группы в качестве компонента терапии								p*	V**	ОШ; 95% ДИ
	1 группа (n=24)				2 группа (n=30)						
	Наличие ЛС в терапии		Отсутствие ЛС в терапии		Наличие ЛС в терапии		Отсутствие ЛС в терапии				
n	%	n	%	n	%	n	%				
Селективные БАБ	15	62,5	9	37,5	24	80	6	20	0,223	0,194	0,417; 0,12–1,4
иАПФ	15	62,5	9	37,5	15	50	15	50	0,417	0,125	0,60; 0,2–1,8
Диуретики	18	75	6	35	24	80	6	20	0,748	0,06	0,75; 0,2–2,7
Сартаны	9	37,5	15	62,5	9	30	21	70	0,577	0,079	1,4; 0,45–4,4
Статины	12	50	12	50	18	60	12	40	0,584	0,100	0,67; 0,23–1,9
АМР	9	37,5	15	62,5	0	0	30	100	<0,001	0,50	0,34; 0,22–0,51
БКК	9	37,5	15	62,5	6	20	24	80	0,223	0,194	2,4; 0,71–8,1

Примечание: 1 группа (n=24) – пациенты со снижением уровня HbA1c на 50% и более; 2 группа (n=30) – пациенты со снижением HbA1c менее, чем на 50%; n – абсолютное значение; p-value – уровень статической значимости (статистически значимо при  $p < 0,05^*$ ; критерий Фишера); ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал (имеет значение при выходе за границу 1);  $V^{**}$  – критерий Крамера; БАБ – бета-адреноблокаторы; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БКК – блокаторы кальциевых каналов.

В 1-й группе 62,5% (n=15) пациентам были назначены ЛС из группы производных сульфонилмочевины при наличии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. При этом имеются данные о том, что более «старые» представители производных сульфонилмочевины – глибенкламид, гликлазид, толбутамид – нарушают ишемическое прекодиционирование, то есть процесс адаптации миокарда к ишемии после ряда повторяющихся эпизодов преходящей ишемии средней тяжести, это может служить причиной увеличения риска инфаркта миокарда и худшего прогноза после перенесенного инфаркта миокарда [19]. Назначение пациентам с ожирением препаратов инсулина, который усугубляет течение данного заболевания (повышает экспрессию переносчика Glut4 и активность ацетил-коА-карбоксилазы в адипоцитах, а также синтазы жирных кислот и липопротеинлипазы, что приводит к быстрому клиренсу из циркуляции и депонированию глюкозы и липидов [19]), также вызывает вопросы: из 20 человек с ожирением они были назначены 17 больным (85%). При этом, в ходе ряда клинических исследований в странах Европы (Германия, Франция, Испания) пациенты, имеющие уровень HbA1c более 7%, на фоне базальной инсулинотерапии, не смогли достигнуть целевого уровня глюкозы плазмы венозной крови и HbA1c [21]. Кроме этого, никто из пациентов 1-й группы не получал ингибитор натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (иНГЛТ-2) и в меньшем соотношении по сравнению

с другими ЛС из групп агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) (12,5% (n=3)) и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) (16,7% (n=4)), обладающих доказанными преимуществами у пациентов СД 2 с ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями в аспекте снижения кардиоваскулярных и почечных рисков [19, 22]. Так, в ходе мета-анализа было обнаружено, что по сравнению с контрольной группой в группе с иНГЛТ-2 частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ=0,86, 95% ДИ 0,80-0,93,  $p < 0,0001$ ), таких как инфаркт миокарда (ОШ=0,86, 95% ДИ 0,79-0,94,  $p = 0,001$ ), и смертности от них (ОШ=0,74, 95% ДИ 0,67-0,81,  $p < 0,0001$ ) была статистически ниже [23]. Что касается группы идПП-4, то по результатам одного из клинических исследований, ее значимость в профилактике кардиоваскулярных осложнений по сравнению с иНГЛТ-2 не была столь выражена [24].

Во 2-й группе количество пациентов, получавших иНГЛТ-2, арГПП-1 и идПП-4 также незначительно: 10% (n=3), 3,3% (n=1) и 6,7% (n=2) пациентов, соответственно. Назначенная терапевтическая схема пациентам, имеющим сопутствующую риск-ассоциированную патологию, также вызывает вопросы: 56,7% (n=17) пациентам с патологией сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза были назначены препараты сульфонилмочевины; 66,7% (n=10) с ожирением – препараты инсулина. Так, согласно результатам мета-анализа (2016) [25] было установлено, что монотерапия метформином сопровождалась

более низкой ( $\geq 2$  года) смертностью от сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с монотерапией сульфонилмочевинной: частота смертельного исхода от инфаркта миокарда была ниже в группе, где в качестве монотерапии был использован метформин (2 из 1454 участников (0,1%); среднее время наблюдения, 4 года), чем в группе глибутида (3 из 1441 участника (0,2%); медиана наблюдения – 3,3 года).

При оценке вклада той или иной группы ЛС в достижение целевого уровня HbA1c с помощью точного критерия Фишера и критерия V-Крамера статистически значимый уровень ( $p=0,028$ ) с относительно сильной силой связью был получен в отношении представителя группы бигуанидов – метформина. С целью определения роли вышеуказанного ЛС в схеме фармакотерапии был выполнен однофакторный (ANOVA), в ходе которого было установлено статистически значимое влияние его применения ( $p=0,018$ ) на исход лечения в обеих группах. Вклад в дисперсию метформина, как компонента терапии, составил 10,3%.

При сопоставлении уровней глюкозы плазмы венозной крови и HbA1c с количеством назначенных гипогликемических ЛС была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь слабой тесноты и обнаружено отсутствие корреляционной связи, соответственно, по шкале Чеддока. Таким образом, целесообразность назначения более 2-х представителей сахароснижающих ЛС отсутствовала.

Коморбидность пациентов, представленных в исследовании, также требовала оценки полипрагмазии, которая наносит существенный вред здоровью человека, ведет к экономическим потерям, а также отрицательно влияет на репутацию врача. Кроме того, большое количество назначенных ЛС негативно отражается на комплаентности больных. Проблема полипрагмазии во многом связана с недостаточной осведомленностью врачей о принимаемых пациентом ЛС, рекомендованных другими специалистами.

В качестве коморбидной патологии, имеющейся у 100% пациентов в 1 и 2 группах пациентов, была рассмотрена артериальная гипертензия. Используемые частные схемы фармакотерапии и группы антигипертензивных средств, назначенные пациентам отражены в таблицах 5 и 6, соответственно.

При анализе фармакотерапии артериальной гипертензии были получены следующие данные. Пациенты 1 группы в 62,5% ( $n=15$ ) случаев получали селективный бета-адреноблокатор (БАБ) – бисопролол. По данным литературы [26, 27], применение высокоселективных БАБ существенно не изменяют метаболизм липидов (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды) в сравнении с неселективными БАБ, которые нарушают толерантность к углеводам, повышают инсулинорезистентность, обладают гиперлипидемическим эффектом. В 37,5% ( $n=9$ ) случаев было назначено 4 препарата в качестве лечения повышенного артериального давления и его ослож-

нений. Пациентам 2 группы в 50% случаев ( $n=15$ ) для лечения повышенного артериального давления назначались 3 препарата. В 30% ( $n=9$ ) случаев была назначена двухкомпонентная схема (БАБ в данные схемы не входили).

При сопоставлении уровней глюкозы плазмы венозной крови и HbA1c с количеством назначенных гипотензивных ЛС (по показателю полипрагмазии артериальной гипертензии) была установлена отрицательная корреляционная связь слабой тесноты ( $p=0,058$ ) и обнаружено отсутствие корреляционной связи ( $p=0,292$ ), соответственно, по шкале Чеддока.

При сравнении уровней глюкозы плазмы венозной крови и HbA1c с количеством назначенных гипогликемических и гипотензивных ЛС обнаружено отсутствие корреляционной связи ( $p=0,878$ ) и установлена отрицательная корреляционная связь слабой тесноты ( $p=0,114$ ), соответственно, по шкале Чеддока.

Общее количество ЛС, назначенных больным 1 группы (гипогликемические ЛС + антигипертензивные ЛС + статины) составило: 4 препарата в 25% ( $n=6$ ) случаев; 5 – в 12,5% ( $n=3$ ); 6 – в 12,5% ( $n=3$ ); 7 – в 37,5% ( $n=9$ ); 8 – в 12,5% ( $n=3$ ). Общее количество ЛС, назначенных пациентам 2 группы (гипогликемические ЛС + антигипертензивные ЛС + статины) составило: 4 препарата 10% ( $n=3$ ); 5 препаратов 30% ( $n=9$ ); 6 препаратов 20% ( $n=6$ ); 7 препаратов 20% ( $n=6$ ); 8 препаратов 20% ( $n=6$ ). Таким образом, явление полипрагмазии наблюдалось в абсолютном большинстве случаев. При этом, следует еще раз отметить, что целевой уровень глюкозы плазмы венозной крови и HbA1c не были достигнуты ни в одной из групп пациентов, поэтому имеющая место полифармация не была оправданной с точки зрения эффективности проводимой фармакотерапии.

Однако стоит отметить, что данное исследование, ввиду его ретроспективного характера, имело некоторые ограничения, что необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам, полученным нами в ходе данного ретроспективного анализа, мы пришли к выводу, что тактика фармакотерапии больных с декомпенсированной формой СД2 зачастую не в полной мере соответствует утвержденным клиническим рекомендациям. В частности, пациентам назначаются потенциально не рекомендованные ЛС, существенно снижающие качество жизни и увеличивающие риск развития нежелательных побочных реакций и/или, наоборот, в схеме лечения не используются потенциально рекомендованные препараты, необходимые для улучшения прогноза, снижения риска развития осложнений, уменьшения количества госпитализаций.

Для решения сложившейся ситуации мы считаем необходимым учет следующих тезисов:



1. Назначаемая фармакотерапия должна быть основана на действующих клинических рекомендациях по лечению СД2.

2. Улучшить прогноз течения СД2, повысить качество жизни пациентов возможно лишь при комплексном подходе, включающем, в первую очередь, назначение адекватной патогенетической и персонализированной терапии, особенно в случае наличия коморбидных риск-ассоциированных патологий.

3. Каждый случай полипрагмазии должен

быть оправдан в аспекте соотношения «эффективность-безопасность», а выбор конкретных ЛС для совместного использования – основан на учете вопросов их взаимодействия с точки зрения фундаментальной фармакологии.

4. При курации пациентов с СД2 крайне важен высокий профессиональный уровень и тесное сотрудничество специалистов различных профилей: эндокринологов, кардиологов, неврологов, нефрологов, офтальмологов, клинических фармакологов.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### АВТОРСКИЙ ВКЛАД

А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн – работа над концепцией и дизайном исследования, интерпретация результатов и окончательная редакция статьи; Е.А. Санина, М.А. Хачумова – набор и первичная обработка клинического материала, подготовка черновика статьи; С.О. Паненко – участие в интерпретации полученных результатов, перевод статьи на английский язык; И.И. Кузнецов – статистическая обработка первичных данных, интерпретация результатов; А.А. Кивва, В.И. Полякова – участие в поиске литературной справки и подготовке чернового варианта статьи.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Lin X., Xu Y., Pan X., Xu J., Ding Y., Sun X., Song X., Ren J., Shan P.F. Global, regional and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025 // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, No.1 – P. 14790. DOI: 10.1038/s41598-020-71908-9.
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив.* – 2019. – Т. 91, № 10 – С. 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет.* – 2016. – Т. 19, № 2 – С. 104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-17.
- Ганцгорн Е.В., Алексеев А.Н. Клинический случай: «Трудный пациент» и проблема полиморбидности и полипрагмазии // *Медицина.* – 2018. – № 4 – С. 99–108. DOI: 10.29234/2308-9113-2018-6-4-99-108.
- Ганцгорн Е.В., Насырова В.А., Шахбанов А.Ш., Алексеев А.Н. Сердечно-сосудистая коморбидность и сахарный диабет (клинический случай) // *Медицина.* – 2020. – № 1. – С. 34–50. DOI: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-34-50.
- Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В., Краснов Г.С., Кочетков А.И., Переверзев А.П. Депрескрийбинг сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста: современное состояние вопроса и обзор доказательной базы // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2019. – Т. 28, № 3 – С. 62–67. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-62-67.
- Бирюкова Е.В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета // *Медицинский совет.* – 2017. – № 3 – С. 48–53. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-3-48-53.
- Kassahun T., Eshetie T., Gesesew H. Factors associated with glycemic control among adult patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional survey in Ethiopia // *BMC research notes.* – 2016. – Vol. 9. – P. 78. DOI: 10.1186/s13104-016-1896-7.
- Зубова А.В., Потеряева О.Н., Русских Г.С., Геворгян М.М. Содержание проинсулина и гликозилированного гемоглобина в зависимости от стадии компенсации сахарного диабета // *Journal of Siberian Medical Sciences.* – 2015. – № 3 – С. 93.
- Mamo Y., Bekele F., Nigussie T., Zewudie A. Determinants of poor glycemic control among adult patients with type 2 diabetes mellitus in Jimma University Medical Center, Jimma zone, south west Ethiopia: a case control study // *BMC endocrine disorders.* – 2019. – Vol. 19, No.1 – P. 91. DOI: 10.1186/s12902-019-0421-0.
- Keresztes P., Peacock-Johnson A. CE: type 2 diabetes: a pharmacologic update // *The American journal of nursing.* – 2019. – Vol. 119, No.3 – P. 32–40. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000554008.77013.cf.
- Breuker C., Abraham O., di Trapanie L., Mura T., Macioce V., Boegner C., Jalabert A., Villiet M., Castet-Nicolas A., Avignon A., Sultan A. Patients with diabetes are at high risk of serious medication errors at hospital: Interest of clinical pharmacist intervention to improve healthcare // *Eur. J. Int. Med.* – 2017. – No. 38 – P. 38–45. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.12.003.
- Alwhaibi M., Balkhi B., Alhawassi T.M., Alkofide H., Alduhaim N., Alabdulali R., Drweesh H., Sambamoorthi U. Polypharmacy among patients with diabetes: a cross-sectional retrospective study in a tertiary hospital in Saudi Arabia // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8, No. 5 – P. e020852.
- Artasensi A., Pedretti A., Vistoli G., Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, No.8 – P. 1987. DOI: 10.3390/molecules25081987.

15. Rodrigues M.C., Oliveira C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review // Revista latino-americana de enfermagem 24. – 2016. – e2800. DOI: 10.1590/1518-8345.1316.2800.
16. Кочетков А.И. Анализ соответствия назначений лекарственных средств «stopp/start» критериям у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа в эндокринологическом отделении многопрофильного стационара // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1 – С. 47–56. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-47-56.
17. Belousov Yu.V. Ethical review of biomedical research. Practical recommendations. – М.: Publishing House of the Society of Clinical Researchers. – 2005. – 156 p.
18. Declaration of Helsinki, World Medical Association, Department of Health and Social Security. Great Britain. Committee of Inquiry into Human Fertilization and Embryology. Mary Warnock, Chair. A Question of Life: The Warnock Report on Human Fertilization and Embryology New York: Basil Blackwell, 1985. Text of 1984 Report, with added introduction and conclusion by Mary Warnock. – 2001.
19. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – 2019. DOI: 10.14341/DM20171S8.
20. Qaseem A., Barry M.J., Humphrey L.L., Forciea M.A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. – 2017. – Vol. 166, No.4 – P. 279–290. DOI: 10.7326/M16-1860.
21. Ceriello A., deValck H.W., Guerci B., Haak T., Owens D., Canonobio M., Fritzen K., Stauther C., Schnell O. The burden of type 2 diabetes in Europe: Current and future aspects of insulin treatment from patient and healthcare spending perspectives // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2020. – No. 161 – P. 108053. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108053.
22. Ismail-Beigi F., Moghissi E., Kosiborod M., Inzucchi S.E. Shifting Paradigms in the Medical Management of Type 2 Diabetes: Reflections on Recent Cardiovascular Outcome Trials // J. Gen. Intern. Med. – 2017. – No.32 – P. 1044–1051. DOI: 10.1007/s11606-017-4061-7.
23. Zou C.Y., Liu X.K., Sang Y.Q., Wang B., Liang J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis // Medicine. – 2019. – Vol. 98, No.49 – P. e18245. DOI: 10.1097/MD.00000000000018245.
24. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G., Rossing P., Tsapas A., Wexler D.J., Buse J.B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41, No.12 – P. 2669–2701. DOI: 10.2337/dci18-0033.
25. Maruthur N.M., Tseng E., Hutfless S., Wilson L.M., Suarez-Cuervo C., Berger Z., Chu Y., Iyoha E., Segal J.B., Bolen S. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis // Ann. Intern. Med. – 2016. – Vol. 164, No. 11 – P. 740–51. DOI: 10.7326/M15-2650.
26. Radchenko G.D. The place of beta-blockers in the treatment of arterial hypertension in 2017: is all so bad? // Arterial hypertension. – 2017. – No.52 – P. 9–34. DOI: 10.22141/2224-1485.2.52.2017.101292.
27. Standl E., Schnell O., McGuire D.K. Heart Failure Considerations of Antihyperglycemic Medications for Type 2 Diabetes // Circulation research. – 2016. – Vol. 118, No. 11 – P. 1830–1843. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306924.

#### АВТОРЫ

**Сафроненко Андрей Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID ID: 0000-0003-4625-6186. E-mail: andrejsaf@mail.ru

**Ганцгорн Елена Владимировна** – кандидат медицинских наук; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0627-8372. E-mail: gantsgorn@inbox.ru

**Санина Екатерина Александровна** – студент 6-го курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9154-0154. E-mail: katyameskhi17@mail.ru

**Хачумова Марина Артуровна** – студент 6-го курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9334-9062. E-mail: khachumovamarina@gmail.com

**Паненко Станислав Олегович** – аспирант каф. внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7794-7134. E-mail: stasrostov555@gmail.com

**Кузнецов Игорь Игоревич** – студент 6-го курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3678-0427. E-mail: igork1997@yandex.ru

**Кивва Анастасия Андреевна** – студент 5-го курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6938-4677. E-mail: kivvaanastasia@yandex.ru

**Полякова Виктория Игоревна** – студент 4-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8886-8984. E-mail: polyakowa.vi@yandex.ru