

УДК 616.379–008.64: 616.37–003]+615.252.349.7

**А.Э. Багрий¹, Е.В. Щукина¹, И.Ю. Никулин², Е.С. Михайличенко¹,
Е.А. Субботина¹, Я.А. Совпель¹**¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение (ДОКТМО), Донецк

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, РАЗВИВШИМСЯ НА ФОНЕ ПАНКРЕАТИТА

Сахарный диабет (СД), вторичный по отношению к заболеваниям поджелудочной железы, обозначается как панкреатогенный [1]. Ряд авторов, в соответствии с классификацией экспертов American Diabetes Association 2014-2022 гг. относят это состояние к так называемым «другим специфическим типам СД» (в отличие от 1 и 2 типов СД) и определяют его как СД 3с типа («диабет при поражениях экзокринного отдела поджелудочной железы, включая панкреатит, травму, панкреатэктомию, новообразования, кистозный фиброз, гемохроматоз, фиброкалькулезную панкреатопатию и другие нарушения») [2]. Недавно для его обозначения был предложен термин «диабет экзокринной [части] поджелудочной железы» [2]. Исследования показывают, что истинная распространённость панкреатогенного СД (СД-П), возможно, выше, чем было принято считать, и в западной популяции может составлять до 9-10% всех случаев СД, что делает этот тип СД сопоставимым по частоте с СД 1 типа (по некоторым данным – даже более распространённым) [1-4]. Полагают, что риск развития диабета у лиц, перенесших эпизод острого панкреатита или имеющих хронический панкреатит, примерно в 2 раза выше, чем у лиц того же возраста без поражений поджелудочной железы [4, 5]. Средний возраст больных в момент диагностики СД-П составляет, по литературным данным, около 59 лет, индекс массы тела – 29 кг/м², что делает этот вариант диабета похожим на СД 2 типа и объясняет сложности дифференциальной диагностики между ними в клинической практике [6, 7]. Для СД-П в сравнении с СД 2 типа считают характерными более лабильное течение с нередкими быстрыми значимыми колебаниями уровней гликемии, более высокую потребность в инсулине, значительную частоту неадекватного гликемического контроля и более низкую приверженность больных к лечебным рекомендациям [4, 8].

СД-П представляет собой актуальную мультидисциплинарную проблему, многие аспекты ко-

торой требуют дальнейшего изучения [1, 9]. Среди них важное место занимают вопросы контроля гликемии. Если относительно целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1C) мнения экспертов едины (наиболее частым желательным значением этого показателя считают величину 6,5-7,0 %, а при высокой лабильности гликемии – 7,0-7,5%), то подходы к выбору сахароснижающих препаратов являются предметом дискуссии [6, 7]. Традиционно основу лечения лиц с СД-П составляют препараты и аналоги инсулина, однако в течение последних лет ряд специалистов указывает на возможность использования и пероральных сахароснижающих препаратов, таких как метформин, что может повысить эффективность лечения [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение эффективности и безопасности метформина в качестве компонента сахароснижающей терапии у больных с СД-П в проспективном наблюдении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 73 больных с СД-П (59 мужчин и 14 женщин в возрасте 54,9±9,4 лет), среди них в 48 случае диабет развился после эпизода острого, и в 25 наблюдениях – в результате течения хронического панкреатита. Диагноз СД-П устанавливали на основании общепринятых критериев диагностики СД [2, 10], а также на критериях СД-П, предложенных Европейскими экспертами (включая данные анамнеза о подтвержденной выраженной деструкции поджелудочной железы, о хирургическом вмешательстве – резекции железы, о наличии экзокринной панкреатической недостаточности, визуализации нарушений структуры и

© А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, И.Ю. Никулин,
Е.С. Михайличенко, Е.А. Субботина, Я.А. Совпель, 2022
© Университетская Клиника, 2022

функции поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании, компьютерной или магниторезонансной томографии, отсутствии аутоиммунных маркеров СД 1 типа, нарушении функции β -клеток при оценке уровней С-пептида, отсутствии инсулинорезистентности по данным оценки индекса HOMA-IR) [4, 6].

Средний уровень HbA1C в начале наблюдения составил $9,6 \pm 2,3\%$, уровни гликемии натощак – $13,6 \pm 3,7$ ммоль/л. Длительность анамнеза поражений поджелудочной железы варьировала от 6 месяцев до 4,5 лет, составив в среднем $2,8 \pm 1,3$ года. Ранее сахароснижающие препараты больные не принимали. Всем рекомендовали соблюдение стандартных изменений образа жизни и прием панкреатических ферментных препаратов, при необходимости также назначали адекватные вазо- и кардиопротекторные лекарственные средства [11-13]. В группе А (22 человека) в качестве сахароснижающих применялись препараты инсулина в индивидуально подобранных дозах. В группе Б (25 больных) всем назначали метформин в начальной дозе 1000 мг/сут, а при уровнях HbA1C $>8\%$ и гликемии натощак >10 ммоль/л к нему также добавляли препараты инсулина с последующим подбором дозировок. У всех больных отсутствовали общепринятые противопоказания к назначению этих препаратов. Целевой HbA1C в обеих группах составлял от 6,5 до 7-7,5% [10, 12]. Во всех случаях настойчиво нацеливали больных на тщательный регулярный (6-8 раз в течение суток) контроль гликемии с использованием глюкометра и с ведением дневника; разъясняли им особенности пищевого рациона, режима питания и физических нагрузок; инструктировали в отношении возможных клинических проявлений гипогликемии с целью самоконтроля и более раннего их выявления [10]. С учетом опасности развития лактатацидоза при использовании метформина при уровнях скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин, в процессе лечения тщательно контролировали уровни креатинина сыворотки крови. Продолжительность наблюдения была $10,6 \pm 2,7$ мес. Статистическую обработку проводили с применением лицензионного пакета Statistica for Windows release 4,3 (StatSoft, Inc.1993). Статистическую значимость (p) межгрупповых различий оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлена общая характеристика больных обеих групп. Как видно из таблицы, группы А и Б оказались сравнимы по всем анализировавшимся показателям, различия между ними были незначительны, все $p > 0,05$. Об-

ращает на себя внимание то, что в обеих группах мужчины составляли более 3/4 случаев, преобладающее количество больных были в возрасте до 60 лет, практически все курили (причем более 70% – со стажем курения свыше 10 пачко-лет), и примерно такую же долю составляли лица, употреблявшие значительные количества алкоголя. Более чем в половине случаев в анамнезе в обеих группах имелись случаи хирургических вмешательств на поджелудочной железе, а у более 85% выявлялись нарушения структуры этой железы по данным инструментальных исследований.

Представленные особенности вошедших в настоящее исследование больных соответствуют литературным данным. О преобладании среди лиц с СД-П мужчин, возрасте дебюта этой формы диабета преимущественно на 6 десятилетия жизни, высокой частоте и интенсивности курения и употребления спиртного, нередко неудовлетворительном контроле гликемии также сообщают и другие исследователи [3, 5, 6, 13].

Заслуживает обсуждения наличие у четверти больных указаний на СД 2 в семейном анамнезе. Это, возможно, отражает связь таких случаев с генетической предрасположенностью к диабету, о чем для некоторых из лиц с СД-П также сообщают и другие авторы [4, 5].

Высокая частота выявленных у лиц с СД-П структурных нарушений поджелудочной железы при проведении инструментальных исследований (85,3-87,1%) находит свое отражение в литературных источниках [3, 7]. По нашим данным, эти нарушения включали кальцификаты и кисты в паренхиме железы, расширение и конкременты Вирсунгова протока. Среди выполненных у больных оперативных вмешательств были представлены различные варианты дренирования флегмоны / абсцесса органов брюшной полости, частичная резекция поджелудочной железы и другие. Все эти данные подтверждают панкреатогенное происхождение диабета у наблюдавшейся категории больных [3, 7, 13].

Переносимость лечения была удовлетворительной, в обеих группах больные завершили период наблюдения без необходимости отмены назначенных сахароснижающих препаратов. Развитие эпизодов гипогликемии 1-2 степени отмечалось в ходе исследования у 18 (52,9%) и 16 (41,0%) больных в группах А и Б, соответственно; 3 степени – у 5 (14,7%) и 6 (15,3%), соответственно, $p > 0,05$. Госпитализация в эндокринологический стационар за это время потребовалась у 14 (41,1%) больных группы А и у 12 (30,8%) – группы Б, $p > 0,05$. Более лабильный характер течения СД-П в сравнении с СД 2 типа отмечен в ряде работ [8]. В них указывается на достаточно высо-

кую частоту возникновения эпизодов гипогликемии, которая может достигать у этих больных 60-80% в течение первого года наблюдения [8]. Наряду с применением препаратов инсулина (которые обычно чаще провоцируют подобные эпизоды в сравнении с другими сахароснижающими средствами), важной причиной возникновения гипогликемии при СД-П является невысокая приверженность больных к лечебным рекомендациям и к советам по изменению образа жизни [6]. В данном исследовании для снижения риска лабильного течения диабета с больными проводилась тщательная разъяснительная работа. Важно, что добавление к препаратам инсулина метформина не повысило частоту случаев гипогликемии (их было даже несколько меньше в группе Б в сравнении с группой А). Следует отметить, что использование современных аналогов инсулина (таких как Аспарт, Детемир, Деглудек) в серьезных рандомизированных исследованиях при СД 1 и 2 типов ассоциировалось со значительным снижением риска развития эпизодов гипогликемии, в т.ч. ночных, в сравнении с менее технологичными препаратами инсулина [10-12].

Развитие желудочно-кишечных эффектов метформина (включая тошноту, диарею, снижение аппетита, эпигастральную боль), отмечалось преимущественно в начале лечения у 11 из 39 больных (28,2%). Во всех случаях эти явления носили умеренный по выраженности и транзиторный характер, преодолевались при снижении дозы метформина, упорядочивании его приема во время или после еды и/или переводе на прием его пролонгированных форм. Других побоч-

ных эффектов метформина за время наблюдения отмечено не было. При контроле состояния функции почек и печени (креатинин, функциональные печеночные тесты) в группе Б в сравнении с группой А значимых различий на фоне проводимой терапии выявлено не было, $p > 0,05$. Удовлетворительная переносимость метформина при СД 2 типа хорошо известна, это, а также его благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз и высокая доступность делают его препаратом выбора среди неинсулиновых сахароснижающих средств; многие из которых (в т.ч. новые, с благоприятными органопротекторными эффектами) при необходимости применяются не вместо метформина, но в добавление к нему [7, 14]. О вполне удовлетворительной переносимости метформина при СД-П сообщается в нескольких работах [6], хотя некоторые авторы в этом отношении высказывают определенные опасения (отмечая повышение частоты желудочно-кишечных побочных эффектов препарата) [5, 7].

СД-П характеризуется устойчивой утратой функции β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, ввиду чего инсулинотерапия является важнейшим элементом лечебной стратегии у большинства таких больных [3]. До последнего десятилетия этот подход являлся для них общепринятым, а неинсулиновые препараты при выборе сахароснижающих средств почти не рассматривались [1]. Далее, однако, стали все шире публиковаться материалы об использовании при СД-П, в случае отсутствия противопоказаний, таких препаратов, как метформин, тиазолидиндионы, глиниды, позднее – и

Таблица 1.

Общая характеристика больных групп А и Б, абсолютное количество (процент от общего количества больных в группе)

Показатели	Группа А (n = 34)	Группа Б (n = 39)
Количество мужчин	29 (85,3%)	30 (76,9%)
Возраст > 60 лет	12 (35,3%)	11 (28,2%)
HbA1C > 8%	26 (76,5%)	29 (74,4%)
Гликемия натощак > 10 ммоль/л	23 (67,6%)	31 (79,5%)
Курение: всего	32 (94,1%)	35 (89,7%)
>10 пачко-лет	26 (76,5%)	28 (71,8%)
СД 2 типа в семье	7 (20,6%)	10 (25,6%)
Употребление > 2 доз этанола в сутки в течение последнего 1 года в анамнезе	25 (73,5%)	29 (74,4%)
Хирургическое вмешательство на поджелудочной железе в анамнезе	21 (61,8%)	25 (64,1%)
Нарушения структуры поджелудочной железы по данным инструментальных исследований	29 (85,3%)	34 (87,1%)

Примечание: различия между группами А и Б по всем представленным в таблице показателям недостоверны, $p > 0,05$.

ингибиторы дипептидил пептидазы-4, и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (последние – при сопутствующей избыточной массе тела или ожирении) [5, 7]. Обычно все эти средства использовались в добавление к инсулинам, а на начальных этапах лечения (в случаях с умеренной гипергликемией) могли использоваться и как монотерапия [1]. С течением времени на первом плане среди неинсулиновых лекарственных средств для лиц с СД-П утвердился метформин, для которого имеется ряд исследований, демонстрирующих приемлемую переносимость, удовлетворительную эффективность и наличие дополнительных благоприятных (плейотропных?) свойств [14]. В пользу метформина говорят и такие общеизвестные положительные его характеристики, как сравнительная дешевизна и общедоступность [1]. К сожалению, в широкой отечественной лечебной практике при СД-П продолжает доминировать инсулинотерапия, а неинсулиновые лекарственные средства, включая метформин, применяются явно недостаточно.

Результаты наблюдения за больными групп А и Б представлены в таблице 2.

В настоящей работе в группе Б, где назначался метформин, подбор его дозы осуществлялся с учетом переносимости и уровней гликемии; при завершении периода наблюдения средняя доза препарата составила 1627 ± 219 мг. Исходно сахароснижающее лечение в виде монотерапии было назначено 17 из 39 (43,5%) больных этой группы, имевших умеренную гипергликемию; этот подход обеспечил адекватный контроль гликемии в ходе наблюдения в 10 случаях, а в 7 потребовалось добавление к нему препаратов инсулина. На фоне лечения был отмечен статистически значимый сахароснижающий эффект лечения: средние уровни HbA1C снизились в группе А с $9,9 \pm 1,9$ до $8,7 \pm 1,6\%$, в группе Б – соответственно с $9,5 \pm 1,8$ до $8,2 \pm 1,4\%$, различия по сравнению с исходными величинами в обеих группах, а также различия финальных значений между группами достоверны, все

$p < 0,05$. Важно отметить, что в группе Б в сравнении с группой А доля лиц, у которых были достигнуты целевые уровни HbA1C, оказалась достоверно выше (23 больных, 58,8%), чем в группе А (11 больных, 32,3%), $p < 0,05$ (табл. 2.). Кроме того, добавление метформина к препаратам инсулина в группе Б дало возможность в процессе подбора дозировок этих лекарственных средств уменьшить дозу инсулина на $\geq 20\%$ в сравнении с исходной у 8 из 22 больных (36,4%). Об эффективности монотерапии метформином в случаях умеренной гипергликемии при СД-П сообщают в ряде работ; этот подход для подобных случаев их авторы рассматривают как предпочтительный [6]. При более высоких значениях гипергликемии метформин (как и изменения образа жизни) может служить ценным дополнением к инсулинотерапии [1]. Важным позитивным моментом при его назначении, наряду с усилением устойчивого сахароснижающего эффекта, у таких больных является и отмеченная нами возможность снижения суточной дозы инсулинов. Это связано с наличием при СД-П отчетливо повышенного онкологического риска (в особенности, аденокарциномы панкреатических протоков); при этом имеются доказательства того, что использование препаратов инсулина, особенно в высоких дозах, может быть ассоциировано с дополнительным повышением такого риска, а метформин, напротив, этот риск может значительно снижать [3]. Обратим внимание на относительно невысокую долю лиц с достигнутым целевым уровнем HbA1C несмотря на предпринятые усилия по улучшению приверженности наблюдавшихся лиц к врачебным рекомендациям; это объясняется как признаваемым разными авторами более сложным достижением желаемого контроля гликемии при СД-П в сравнении с СД 2 типа, так и меньшей дисциплинированностью больных [11].

В течение периода наблюдения у 4 (10,3%) больных группы Б и у 8 (23,5%) лиц группы А имели место рецидивы панкреатита, различия достоверны – $p < 0,05$ (табл. 2.). Наличие у

Таблица 2.

Результаты наблюдения за больными, абсолютное количество (процент от общего количества больных в группе)

Показатели	Группа А (n = 34)	Группа Б (n = 39)
Достижение целевого уровня HbA1C	11 (32,3%)	23 (58,8%) *
Рецидивы панкреатита	8 (23,5%)	4 (10,3%) *
Снижение скорости клубочковой фильтрации на $> 30\%$ от исходной величины	8 (23,5%)	3 (7,7%) *

Примечание: различия между группами А и Б по всем представленным в таблице показателям достоверны, $p < 0,05$.

метформина подобного протекторного эффекта требует подтверждения, однако следует указать, что по масштабным данным австралийской группы COSMAS (включавшей 836 больных с СД-П), назначение метформина у этих больных способствовало достоверному снижению смертности на 37-51% [8]. Известно также, что рецидивы панкреатита нередко приводят к утяжелению течения СД-П и ухудшают прогноз [1, 13].

Заслуживает внимания и динамика уровней скорости клубочковой фильтрации у обследованных лиц. Если в группе Б достоверного изменения средней величины этого показателя за время наблюдения не было отмечено (исходно – 74,3±9,6, при завершении – 68,9±9,8 мл/мин/1,73 м², p>0,05), то в группе А имело место его статистически значимое снижение (с 72,9±8,1 до 57,3±6,7 мл/мин/1,73 м², p<0,05); также статистически значимы и различия между конечными значениями в группах А и Б. Кроме того, лица из группы Б существенно реже демонстрировали снижение скорости клубочковой фильтрации более чем на 30% в сравнении с ее исходной величиной (соответственно, 8 больных – 23,5% и 3 больных – 7,7%, p<0,05). Известно, что риск развития почечных поражений при СД-П примерно на 1/3 выше, чем при СД 2 типа (при СД-П также выше риск хронической обструктивной болезни легких, подагры, различных инфекционных осложнений, ментальных наруше-

ний, онкологических поражений) [3, 4]. Нефропатия при СД-П развивается на более ранних этапах и может протекать с более быстрым снижением функции почек в сравнении с СД 2 типа [5]. Применение метформина у больных с уровнями скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² не рекомендуется ввиду повышенного риска развития лактатацидоза [14]. В то же время, у этого препарата признается определенный ренопротекторный потенциал, который требует дополнительного изучения [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование метформина при СД-П в качестве монотерапии (на начальных этапах, при умеренной гипергликемии) или в сочетании с препаратами инсулина удовлетворительно переносилось, способствовало улучшению контроля гликемии, предоставляло возможность снижения доз инсулина, ассоциировалось с уменьшением частоты рецидивов панкреатита и риска ухудшения функции почек.

С учетом этих результатов, а также данных крупных исследований о возможном снижении под влиянием метформина присущего лицам с СД-П онкологического риска и уменьшении их смертности, этот препарат должен более широко использоваться в комплексном лечении больных данной категории, при соблюдении общепринятых мер предосторожности и контроля.

А.Э. Багрий¹, Е.В. Шукина¹, И.Ю. Никулин², Е.С. Михайличенко¹, Е.А. Субботина¹, Я.А. Совпель¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение (ДОКТМО), Донецк

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, РАЗВИВШИМСЯ НА ФОНЕ ПАНКРЕАТИТА

Сахарный диабет, вторичный по отношению к заболеваниям поджелудочной железы, обозначается как панкреатогенный. Представляет собой актуальную мультидисциплинарную проблему, многие аспекты которой требуют дальнейшего изучения.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности метформина в качестве компонента сахароснижающей терапии у больных с панкреатогенным диабетом в проспективном наблюдении.

Материал и методы. Под наблюдением находились 73 больных с панкреатогенным диабетом (59 мужчин и 14 женщин в возрасте 54,9±9,4 лет), среди них в 48 случае диабет развился после эпизода острого, и в 25 наблюдениях – в результате течения хронического панкреатита. Среди них выделены: группа А (22 человека), в которой в качестве сахароснижающих применялись препараты инсулина в индивидуально подобранных дозах, и группа Б (25 человек), в которой назначали метформин в начальной дозе 1000 мг/

сут, а при уровнях HbA1C >8% и гликемии натощак >10 ммоль/л к нему также добавляли препараты инсулина с последующим подбором дозировок. Продолжительность наблюдения была 10,6±2,7 мес. Статистическую обработку проводили с применением лицензионного пакета Statistica for Windows release 4,3 (StatSoft, Inc.1993).

Результаты. В обеих группах мужчины составляли более 3/4 случаев, в возрасте до 60 лет, практически все курили, и примерно такую же долю составляли лица, употреблявшие значительные количества алкоголя. Более чем в 60% случаев в анамнезе в обеих группах имелись случаи хирургических вмешательств на поджелудочной железе, а у более 85% выявлялись нарушения структуры этой железы по данным инструментальных исследований.

Использование метформина при панкреатогенном диабете в качестве монотерапии (на начальных этапах, при умеренной гипергликемии) или в сочетании

с препаратами инсулина переносилось удовлетворительно, способствовало улучшению контроля гликемии (снижение уровня HbA1c до $8,2 \pm 1,4\%$, $p < 0,05$), предоставляло возможность снижения доз инсулина, ассоциировалось с уменьшением частоты рецидивов панкреатита и риска ухудшения функции почек (скорость клубочковой фильтрации исходно – $74,3 \pm 9,6$, при завершении – $68,9 \pm 9,8$ мл/мин/1,73 м², $p > 0,05$).

Заключение: с учетом полученных результатов метформин должен более широко использоваться в комплексном лечении больных панкреатогенным диабетом при соблюдении общепринятых мер предосторожности и контроля.

Ключевые слова: сахарный диабет, панкреатит, метформин, инсулин.

A.E. Bagriy¹, E.V. Shchukina¹, I.Ju. Nikulin², E.S. Mihailichenko¹, E.A. Subbotina¹, Ya.A. Sovpel¹

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

²Donetsk clinical territorial medical association, Donetsk

THE POSSIBILITY OF USING METFORMIN IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS DEVELOPED ON BACKGROUND OF PANCREATITIS

Diabetes mellitus (DM) secondary to diseases of the pancreas is referred to as pancreatogenic. It is an actual multidisciplinary problem, many aspects of which require further study.

Purpose. Was to study the efficacy and safety of metformin as a component of hypoglycemic therapy in patients with pancreatogenic diabetes in a prospective observation.

Material and methods. Under observation were 73 patients with pancreatogenic diabetes (59 men and 14 women aged 54.9 ± 9.4 years), among them in 48 cases diabetes developed after an acute episode, and in 25 cases - as a result of chronic pancreatitis. Among them, group A (22 people), in which insulin preparations were used as hypoglycemic drugs in individually selected doses, and group B (25 people), in which metformin was prescribed at an initial dose of 1000 mg / day, and at HbA1C levels $> 8\%$ and fasting glycemia > 10 mmol/l, insulin preparations were also added to it, followed by the selection of dosages. The follow-up period was 10.6 ± 2.7 months. Statistical processing was performed using the licensed package Statistica for Windows release 4.3 (StatSoft, Inc. 1993).

Results. In both groups, men accounted for more than

3/4 of the cases, under the age of 60, almost all smoked, and about the same proportion were those who consumed significant amounts of alcohol. In more than 60% of cases in the anamnesis in both groups there were cases of surgical interventions on the pancreas, and in more than 85% violations of the structure of pancreas were detected according to instrumental studies. The use of metformin in pancreatogenic diabetes as monotherapy (at the initial stages, with moderate hyperglycemia) or in combination with insulin preparations was satisfactorily tolerated, contributed to improved glycemic control (decrease in HbA1c to $8.2 \pm 1.4\%$, $p < 0.05$), provided an opportunity to reduce insulin doses, was associated with a decrease in the frequency of relapses of pancreatitis and the risk of worsening kidney function (glomerular filtration rate initially - 74.3 ± 9.6 ml/min/1.73 m², at the end - 68.9 ± 9.8 ml/min/1.73 m², $p > 0.05$).

Conclusion. Taking into account the results obtained, metformin should be more widely used in the complex treatment of patients with pancreatogenic diabetes, subject to generally accepted precautions and control.

Key words: diabetes mellitus, pancreatitis, metformin, insulin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарасова Ж.С., Бордин Д.С., Килейников Д.В. и др. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (15): 92-100. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care. 2022; 45 (Suppl. 1): S17-S38.
3. Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M. et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes and pancreatic cancer. Diabetes. 2017; 66: 1103-1110. doi: 10.2337/db16-1477
4. Bhattamisra S.K., Siang T.C., Rong C.Y. et al. Type-3c Diabetes Mellitus, Diabetes of Exocrine Pancreas – An Update. Curr Diabetes Rev. 2019; 5 (5): 382-394. doi: 10.2174/1573399815666190115145702
5. Petrov M.S. Post-pancreatitis diabetes mellitus: prime time for secondary disease. Eur. J. Endocrinol. 2021; 184 (4): 137-149. doi: 10.1530/EJE-20-0468
6. Rickels M., Bellin M., Toledo F.G.S. et al. Detection, eval-

REFERENCES

1. Tarasova Zh.S., Bordin D.S., Kileinikov D.V. i dr. Pankreatogennyi sakharnyi diabet: vzglyad endokrinologa i gastroenterologa. Effektivnaya farmakoterapiya. 2020; 16 (15): 92-100 (in Russian). doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care. 2022; 45 (Suppl. 1): S17-S38.
3. Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M. et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes and pancreatic cancer. Diabetes. 2017; 66: 1103-1110. doi: 10.2337/db16-1477
4. Bhattamisra S.K., Siang T.C., Rong C.Y. et al. Type-3c Diabetes Mellitus, Diabetes of Exocrine Pancreas – An Update. Curr Diabetes Rev. 2019; 5 (5): 382-394. doi: 10.2174/1573399815666190115145702
5. Petrov M.S. Post-pancreatitis diabetes mellitus: prime time for secondary disease. Eur. J. Endocrinol. 2021; 184 (4): 137-149. doi: 10.1530/EJE-20-0468
6. Rickels M., Bellin M., Toledo F.G.S. et al. Detection, eval-

- uation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*. 2013; 13 (4): 336-342. doi: 10.1016/j.pan.2013.05.002
7. Drewes A.M. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19 (42): 7276-7281. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7276
 8. Bharmal S.H., Cho J., Ko J. et al. Glucose variability during the early course of acute pancreatitis predicts two-year probability of new-onset diabetes: A prospective longitudinal cohort study. *Un Eur Gastroenterol J*. 2022; 10 (2): 179-189. doi: 10.1002/ueg2.12190
 9. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк: РБ Позитив; 2022. 640.
 10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические Рекомендации. Сахарный диабет. 2020 23 (2): 4-102. doi: 10.14341/DM12507
 11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S125-S143.
 12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S83-S96.
 13. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017; 5 (2); 153-199. doi: 10.1177/2050640616684695
 14. Song A., Zhang C., Meng X. Mechanism and application of metformin in kidney diseases: An update. *Bio-medicine and Pharmacotherapy*. 2021; 138. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111454
 7. Drewes A.M. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19 (42): 7276-7281. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7276
 8. Bharmal S.H., Cho J., Ko J. et al. Glucose variability during the early course of acute pancreatitis predicts two-year probability of new-onset diabetes: A prospective longitudinal cohort study. *Un Eur Gastroenterol J*. 2022; 10 (2): 179-189. doi: 10.1002/ueg2.12190
 9. Ignatenko G.A., Bagrii A.E., Oprishchenko A.A. i dr. Sakharnyi diabet: rukovodstvo dlya vrachei. Donetsk: RB Pozitiv; 2022. 640 (in Russian).
 10. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. i dr. Sakharnyi diabet 2 tipa u vzroslykh. Klinicheskie Rekomendatsii. Sakharnyi diabet. 2020 23 (2): 4-102 (in Russian). doi: 10.14341/DM12507
 11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S125-S143.
 12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S83-S96.
 13. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017; 5 (2); 153-199. doi: 10.1177/2050640616684695
 14. Song A., Zhang C., Meng X. Mechanism and application of metformin in kidney diseases: An update. *Bio-medicine and Pharmacotherapy*. 2021; 138. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111454