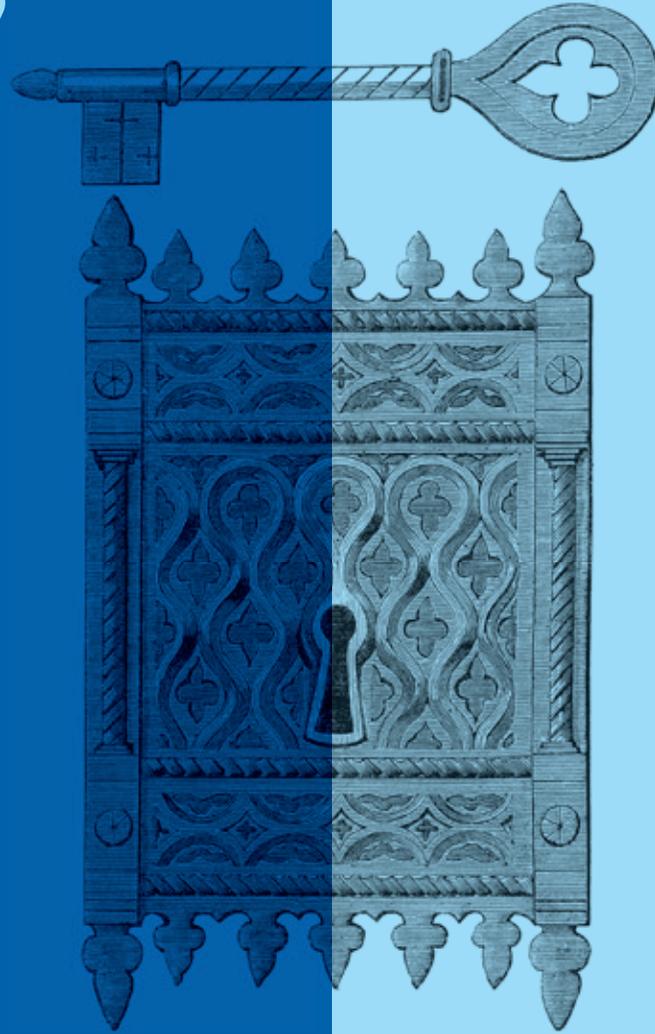


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 25 ТОМ 15
2019

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №4

Особенности ведения
больных
амиодарон-индуцированным
тиреотоксикозом 1 типа

8

Синдром
гипогонадизма
у мужчин с диабетом:
клиническое
значение, диагностика
и безопасность
лечения

38

Применение деносумаба
для профилактики
развития остеопороза
у пациентов
с онкологическими
заболеваниями
в отсутствие метастазов
в костной ткани

58



umedp.ru

Свежие выпуски и архив
журнала



10/10/19

**XV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ**

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА. ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Научные руководители:

Мкртумян Ашот Мусаелович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, член правления Московской городской ассоциации эндокринологов, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Петунина Нина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-эндокринолог Минздрава России по ЦФО, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

09.00 – 18.00

**Москва, Новый Арбат, 36,
здание правительства Москвы,
малый конференц-зал**

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва,
Большой Каретный пер., 7

+7 495 699 14 65
+7 495 699 81 84

www.medq.ru
info@medq.ru

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 25.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

**Научный редактор направления
«Эндокринология»**
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта
«Эндокринология»**
Г. МАНУКЯН
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 25.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

© **Medforum Medical Information Agency**
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

**Scientific Editor
for 'Endocrinology'**
А.М. МКРТУМЯН, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager
'Endocrinology'**
G. MANUKYAN
g.manukyan@medforum-agency.ru

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, G.Ye. IVANOVA,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

Первый международный междисциплинарный саммит
«Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания» 6

Клиническая практика

А.М. МКРТУМЯН, Е.В. БИРЮКОВА, Л.В. ЕГШАТЯН,
М.Д. ЛОВАНОВА, Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ
Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа:
особенности ведения пациентов 8

И.А. БОНДАРЬ, Л.И. ЧЕСНОЧЕНКО, Е.В. ЗЕНКОВА,
И.П. КРАСНОПЕВЦЕВА
Асцит при микседеме: клинический случай
регресса асцита на фоне тиреоидной терапии 12

Обзор

Н.Э. ХАЧАТУРЯН, Л.В. ЕГШАТЯН, А.М. МКРТУМЯН
Дулаглутид – новое в лечении сахарного диабета 2 типа 20

Медицинский форум

Влияние инсулинорезистентности на развитие осложнений
сахарного диабета 2 типа и пути коррекции
в пожилом возрасте 30

Дефицит тестостерона у мужчин с сахарным диабетом
с позиции интегративной медицины 38

Всесторонний контроль сахарного диабета 2 типа:
сложная задача – простое решение 44

Применение Flash мониторинга глюкозы
и структурированной оценки
амбулаторного гликемического профиля
в практике врача-эндокринолога 50

Современные возможности терапии остеопороза 58

Contents

People. Events. Dates

First International Interdisciplinary Summit
'Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases'

Clinical Practice

A.M. MKTRUMYAN, Ye.V. BIRYUKOVA, L.V. YEGSHATYAN,
M.D. LOVANOVA, L.A. ZVENIGORODSKAYA
Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Type 1:
Features of Patient Management

I.A. BONDAR, L.I. CHESNOCHENKO, E.V. ZENKOVA,
I.P. KRASNOPEVTSEVA
Mixed Ascitis: a Clinical Case
Regress Ascitis on Thyroid Therapy

Review

N.E. KHACHATURYAN, L.V. YEGSHATYAN, A.M. MKRTUMYAN
Dulaglutide – New in the Treatment of Type 2 Diabetes

Medical Forum

Influence of Insulin Resistance
on Type 2 Diabetes Complications Development
and Ways of Its Correction in the Old Age

Testosterone Deficiency in Men with Diabetes
from the Viewpoint of Integrative Medicine

Comprehensive Control of Type 2 Diabetes:
the Challenge – the Simple Solution

Application of Flash Glucose Monitoring
and Structured Assessment of Outpatient
Glycemic Profile
in the Practice of Endocrinologist

Contemporary Opportunities of Osteoporosis Treatment

Организаторы



ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
с международным участием

7–8 ноября 2019
Москва

**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД
К АКТУАЛЬНЫМ ПРОБЛЕМАМ
ПЛАНОВОЙ И ЭКСТРЕННОЙ
АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- ◆ Доброкачественные и злокачественные заболевания пищевода
- ◆ Хирургия печени и внепеченочных желчевыводящих протоков
- ◆ Хирургическая колопроктология
- ◆ Гибкая эндоскопия, достижения и перспективы
- ◆ Доброкачественные и злокачественные заболевания желудка
- ◆ Сложные и нерешенные вопросы хирургической панкреатологии
- ◆ Достижения и перспективы малоинвазивной хирургии
- ◆ Новое в хирургической гастроэнтерологии

**ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ
ОБРАЩАЙТЕСЬ:**

Анастасия Тихомирова
E-mail: info@gastro-surgery.ru
Моб. +7 (929) 583-90-92
Тел. + 7 (495) 646-01-55, доб. 193

WWW.GASTRO-SURGERY.RU



Первый международный междисциплинарный саммит «Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания»



В Москве 27 и 28 июня 2019 г. состоялся первый международный междисциплинарный саммит «Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания», организованный компанией «Санофи». В мероприятии приняли участие около 400 эндокринологов и кардиологов из 22 стран мира.

Саммит стал площадкой для обмена опытом и знакомства с новыми возможностями осуществления персонализированного подхода к ведению пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, ежегодно неинфекционные заболевания, к которым относятся диабет и сердечно-сосудистые заболевания, становятся причиной преждевременной смерти 17 млн человек¹. В России с ними ассоциируется около 70% смертельных случаев². Согласно официальной статистике, в России в 2017 г. зарегистрировано 4,49 млн больных сахарным диабетом, 4,15 млн (92%) страдают сахарным диабетом 2 типа, 256 тыс. (6%) – сахарным диабетом 1 типа, 83 тыс. (2%) – другими типами диабета³. Данная патология приводит к развитию серьезных осложнений, прежде всего сердечно-сосудистых. Актуальность проблемы требует не только совершенствования терапии, но и реализации персона-

лизированного подхода к ведению пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Данные вопросы стали центральными на первом международном междисциплинарном саммите «Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания», организованном компанией «Санофи» (27 и 28 июня 2019 г., Москва). Научная программа саммита была составлена таким образом, чтобы обеспечить возможность интерактивной дискуссии и обмена опытом в отношении современных подходов к терапии сахарного диабета, инноваций в инсулинотерапии, использования фиксированных комбинаций, снижения сердечно-сосудистых рисков с учетом последних клинических рекомендаций, а также вовлечения пациентов в управление заболеванием.

«Информирование специалистов здравоохранения о современных научных достижениях в терапии и управлении заболеваниями – одно из приоритетных направлений деятельности компании „Санофи“. Мы не только производим инновационные препараты, но и поддерживаем проведение в России широкомасштабных эпидемиологических исследований, а также реализуем международные образовательные программы для медицинского сообщества, – отметил Вячеслав БУРМИСТРОВ, медицинский директор компании в Евразии. – Проведение международного междисциплинарного саммита „Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания“ в России – наш вклад в развитие международного сотрудничества и обмена опытом в решении глобальной проблемы

¹ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>.

² <https://www.gnicpm.ru/News/1426>.

³ Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13–41.



Медицинские новости

сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний».

Участников саммита приветствовал президент Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, член президиума Российской академии наук, президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист-эндокринолог Министерства здравоохранения РФ, академик Иван Иванович ДЕДОВ. Он сообщил о прорывных научных достижениях в области эндокринологии и новых возможностях в диагностике и лечении, которые открывает персонализированная медицина. Медицинский директор и главный исследователь Национального исследовательского института Лос-Анджелеса (США), председатель саммита Хуан Пабло ФРИАС открыл научную программу сообщением о современных тенденциях в здравоохранении, в основе кото-

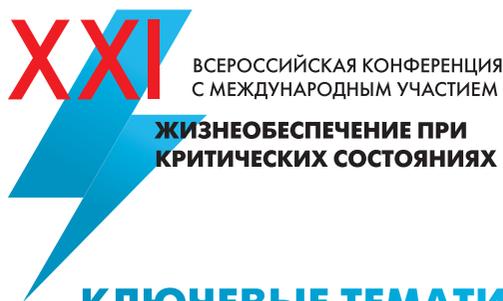
рых лежит анализ большого массива данных, цифровизация и индивидуальный подход к каждому пациенту.

Марина Владимировна ШЕСТАКОВА, заместитель директора Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, академик Российской академии наук, профессор, д.м.н., и Джулиана ЧАН, профессор кафедры медицины и терапии Китайского университета Гонконга, директор Гонконгского института диабета и ожирения, исходя из выводов исследования IDMP5 и всероссийского эпидемиологического исследования NATION, сделали акцент на вызовах, тенденциях и нерешенных проблемах в диабетологии.

«Сахарный диабет – это неинфекционная эпидемия во всем мире и в России в частности. Согласно результатам эпидемиологического исследования NATION, около

8 млн россиян страдают сахарным диабетом, только половина из них знает о своем диагнозе. Нам необходимо более активно сотрудничать с международным медицинским сообществом для решения проблем в области диабетологии», – отметила М.В. Шестакова. Нивен АЛЬ-КХОРИ, руководитель бизнес-подразделения эндокринных препаратов и препарата Пралуэнт, Китай и развивающиеся рынки, и Анастасия УХОВА, медицинский директор подразделения эндокринных препаратов и препарата Пралуэнт, Китай и развивающиеся рынки, представили подходы компании «Санофи» к улучшению управления сахарным диабетом: использование инновационных препаратов, обучение, предоставление интегрированных решений и обеспечение равного доступа пациентов к терапии и информации. 🌐

Источник: www.sanofi.ru



XXII
ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

**ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ
КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ**



20 ОКТЯБРЯ

Окончание
приема тезисов



1 НОЯБРЯ

Окончание
регистрации

15 НОЯБРЯ 2019

Москва, РУДН,
ул. Миклухо-Маклая, 6

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ

- Инфекционные осложнения в реаниматологии. Сепсис
- Клиническое питание в многопрофильном стационаре
- Генетические и молекулярные механизмы критических состояний
- Острая дыхательная недостаточность и методы ее коррекции
- Актуальные вопросы профилактики и лечения внезапной сердечной смерти в России
- Травма, кровопотеря, шок
- Механизмы развития критических состояний
- Экспериментальные исследования в анестезиологии-реаниматологии
- Анестезиология-реаниматология в сердечно-сосудистой хирургии

- Анестезиология-реаниматология в акушерстве, неонатологии и педиатрии
- Реабилитация в отделениях реаниматологии
- Технологии высшего и дополнительного профессионального медицинского образования
- Проблема гемостаза в анестезиологии-реаниматологии
- Изменения ЦНС при критических состояниях
- Экстракорпоральные методы детоксикации в реаниматологии
- Использование современных симуляционных технологий в первичной специализированной аккредитации ординаторов

По вопросам участия:

Супрун Алексей Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 113
E-mail: spasti_zhizn@ctogroup.ru

По вопросам научной программы:

Гусев Юрий Тел. +7 (495) 650-96-77
E-mail: or_org@mail.ru



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

² Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа: особенности ведения пациентов

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1,2}, Е.В. Бирюкова, д.м.н., проф.^{1,2},
Л.В. Егшатын, к.м.н.^{1,2}, М.Д. Лованова¹, Л.А. Звенигородская, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Для цитирования: Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Егшатын Л.В. и др. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа: особенности ведения пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 25. С. 8–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-25-8-11

В настоящее время с целью коррекции тяжелых нарушений сердечного ритма в кардиологической практике широко применяется амиодарон. Такая терапия нередко приводит к нарушению тиреоидного статуса. В свою очередь поражение щитовидной железы может усугубить кардиальную патологию, что представляет угрозу для жизни пациентов. Поэтому считаем актуальным рассмотреть клинический случай развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза и тактику ведения такого больного.

Ключевые слова: амиодарон, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, тиамазол, Тирозол

Введение

Амиодарон, синтезированный в 1960 г. в Бельгии, изначально применялся в качестве средства при стенокардии. Препарат приобрел мировую известность после обнаружения антиаритмических свойств [1]. Его использовали для лечения опасных для жизни аритмий в отсутствие эффекта от других антиаритмических препаратов [2].

Уникальность амиодарона обусловлена его составом. Одна таблетка препарата содержит 74 мг йода, что обеспечивает структурную схожесть с гормонами щитовидной железы (рисунки) [3]. Именно благодаря йоду амиодарон оказывает противоаритмичес-

кий эффект, который реализуется за счет связывания с рецепторами к трийодтирону (T_3) в кардиомиоцитах. Более того, длительное применение амиодарона приводит к значительному снижению плотности бета-адренергических рецепторов и урежению частоты сердечных сокращений [4].

Амиодарон, положительно влияющий на сердечно-сосудистую систему, способен оказывать отрицательное воздействие на функцию щитовидной железы, что ограничивает его применение [5]. Известно, что при метаболизме амиодарона высвобождается 6–9 мг йода в сутки, что превышает суточную потребность в десятки раз. В случае длительного при-

менения создается тканевое депо. Как следствие, период полувыведения составляет более 100 дней [6]. Именно поэтому важно оценивать функцию щитовидной железы перед назначением амиодарона, а также на протяжении всего периода лечения и после его отмены. Нарушение тиреоидного статуса, в частности тиреотоксикоз, способно оказывать проаритмогенное влияние, что может ухудшить течение аритмии и быть опасным для жизни пациента.

Необходимо отметить, что не все изменения уровня тиреоидных гормонов требуют вмешательства. Так, подавляя активность 5'-дейодиназы 1 в периферических тканях, амиодарон уменьшает конверсию тироксина (T_4) в трийодтиронин, что приводит к снижению сывороточного уровня свободного T_4 (св. T_4) (эутиреоидная гипертироксинемия). Данное состояние не требует лечения. Вследствие подавления активности 5'-дейодиназы 2 уменьшается образование T_3 в гипофизе. Это обуславливает клинически незначимое повышение тиреотропного гормона (ТТГ), что также не требует коррекции [7].

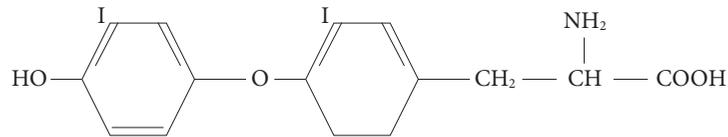
В то же время в результате нарушения ускользания от эффекта Вольфа – Чайкова блокируется



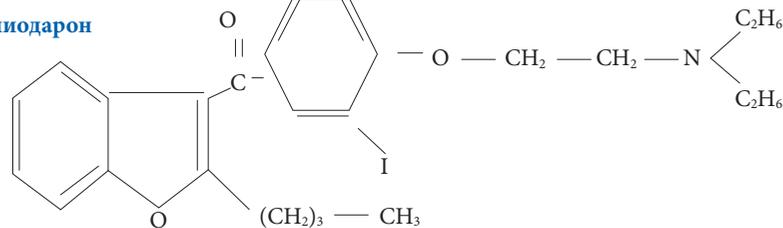
органификация йода, что приводит к развитию амиодарон-индуцированного гипотиреоза [8]. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз часто развивается у пациентов, проживающих в йододефицитных регионах. При исходной патологии щитовидной железы йод, высвобождаемый из препарата, вызывает увеличение синтеза тиреоидных гормонов в зонах автономии или запускает аутоиммунный процесс, вследствие чего развивается амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа. У пациентов с интактной щитовидной железой амиодарон, обладающий цитотоксическим влиянием на щитовидную железу, вызывает деструкцию железы, что приводит к развитию амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа и выходу ранее синтезированных тиреоидных гормонов в кровотоки [9]. При наличии двух процессов развивается тиреотоксикоз смешанного типа.

Для определения типа тиреотоксикоза и выбора дальнейшей тактики ведения пациентов необходимо исследовать уровень ТТГ, Т₃, св. Т₄, антител к рецепторам ТТГ, провести скинтиграфию щитовидной железы с Тс99-МИБИ [10]. Тиреотоксикоз 1 типа характеризуется повышенным захватом радиофармпрепарата, возможно также обнаружение антител к ре-

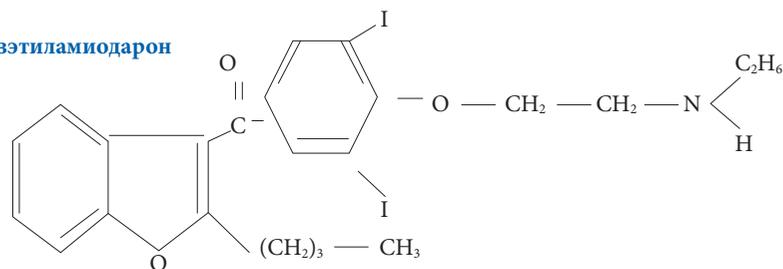
Трийодтиронин



Амиодарон



Дезэтиламиодарон



Структура трийодтиронина, амиодарона и дезэтиламиодарона

цепторам ТТГ, тиреотоксикоз 2 типа – сниженным захватом радиофармпрепарата (табл. 1). Для лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 типа

цепторам ТТГ, тиреотоксикоз 2 типа – сниженным захватом радиофармпрепарата (табл. 1).

Для лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 типа

Таблица 1. Особенности амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 и 2 типов

Критерий	Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа	Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа
Исходная патология щитовидной железы	Есть	Нет
Пальпация щитовидной железы	Узловой или диффузный зоб	Норма или небольшой зоб, чувствительный при пальпации
Цветное доплеровское картирование при ультразвуковом исследовании щитовидной железы	Кровоток выражен умеренно	Кровоток отсутствует
Патогенетический механизм	Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к чрезмерному синтезу и секреции тиреоидных гормонов, аналогично феномену йод-Базедов	Чрезмерное высвобождение тиреоидных гормонов вследствие деструкции ткани щитовидной железы
Лабораторные показатели	Выраженное повышение уровня св. Т ₃ , св. Т ₄ , антитела к рецепторам ТТГ при диффузном токсическом зобе	Преимущественное повышение св. Т ₄
Соотношение Т ₄ /Т ₃	Менее 4	Более 4
Скintiграфия с Тс99-МИБИ	Очаговое и диффузное накопление радиофармпрепарата	Захват радиофармпрепарата отсутствует
Терапия	Тиреостатики	ГКС как в виде монотерапии, так и в комбинации с тиреостатиками
Влияние избытка йода после тиреотоксической фазы	Вероятен йод-индуцированный тиреотоксикоз	Вероятен йод-индуцированный гипотиреоз

эндокринология



препаратами выбора являются тиреостатики, 2 типа – глюкокортикоиды (ГКС) [11]. Если тип тиреотоксикоза неизвестен или обнаружены признаки обоих типов, возможно назначение комбинации тиреостатиков и ГКС. Оперативное лечение, как правило, проводится при невозможности компенсации заболевания после длительного (около шести месяцев) курса медикаментозной терапии или сочетании гипертиреоза с узловым зобом [12]. Пациентам с диффузным или узловым зобом при нормальном или повышенном поглощении радиоизотопа в отсутствие эффекта от консервативной терапии показано лечение радиоактивным йодом.

Трудность ведения пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом заключается в поздней диагностике патологии щитовидной железы. Увеличение частоты и тяжести аритмий у пациентов, получающих амиодарон, редко ассоциируется с заболеванием щитовидной железы.

Клинический случай

Пациентка Я., 63 лет. Поступила в отделение эндокринологии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова в сентябре 2018 г. с жалобами на перебои в работе сердца, слабость, повышенную потливость, дрожь в теле, потерю массы тела на 6 кг за последний месяц, выпадение волос, плохой сон.

Объективно: выраженный дефицит массы тела, индекс массы тела – 15 кг/м². На ощупь повышенная влажность и температура кожных покровов. Тремор верхних конечностей. Перкуссия и аускультация без особенностей. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Частота сердечных

сокращений – 70 уд/мин. Щитовидная железа при пальпации безболезненная, узловые образования не выявлены.

Из анамнеза: пароксизмы фибрилляции предсердий впервые отмечены в 2010 г., в связи с чем выполнено исследование тиреоидного статуса. Уровни Т₃, св. Т₄, ТТГ в норме. Назначена антиаритмическая терапия. Название препарата установить не удалось. Пациентка принимала препарат в течение семи лет. В связи с неэффективностью он был заменен на амиодарон в дозе 400 мг/сут. На момент назначения амиодарона также был исследован тиреоидный статус. Патологии не выявлено. Несмотря на прием амиодарона, пароксизмы фибрилляции предсердий сохранялись, и через год больную перевели на Аллапинин, который она получала в течение двух месяцев. Поскольку пароксизмы фибрилляции предсердий сохранялись, в августе 2018 г. Аллапинин был отменен, выполнена радиочастотная абляция с изоляцией устьев легочных вен. Однако пароксизмы фибрилляции предсердий сохранялись, поэтому врач заподозрил развитие патологии щитовидной железы. Обследование показало повышение уровня св. Т₄ до 89 нг/мл (1145 пмоль/л) при значениях ТТГ на нижней границе нормы. Полученные результаты были расценены как эутиреоидная гипертироксинемия. Через месяц пациентка предъявляла жалобы на повышенную потливость, дрожь в теле, снижение массы тела. При повторном исследовании тиреоидного статуса зафиксировано повышение св. Т₄ до 154,8 (норма – от 11,5 до 22,7) пмоль/л, св. Т₃ до 12,15 (3,50–6,50) пмоль/л, снижение ТТГ до 0,01 (0,4–4,0) мЕд/л. Врач-эндокринолог расценил по-

лученные результаты как доказательство наличия амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза смешанного типа, в связи с чем была назначена комбинированная терапия тиреостатиком и ГКС.

На момент поступления в отделение эндокринологии пациентка получала Тирозол 30 мг/сут, преднизолон 20 мг/сут, биспролол 5 мг/сут, Ксарелто 20 мг/сут. Из-за отсутствия на момент госпитализации результатов лабораторно-инструментальных исследований тип тиреотоксикоза определен не был, доза Тирозола увеличена до 40 мг/сут, преднизолон – до 30 мг/сут. Несмотря на увеличение дозы препаратов, на следующий день после поступления у пациентки зафиксирован пароксизм фибрилляции предсердий, поэтому она была переведена в отделение реанимации, синусовый ритм восстановился самостоятельно.

Согласно результатам ультразвукового исследования щитовидной железы, узловое образование левой доли.

Лабораторное исследование антител к рецепторам ТТГ (проведено впервые) – повышенный уровень антител (табл. 2).

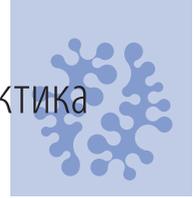
Сцинтиграфию щитовидной железы не выполняли из-за снижения диагностической ценности результатов на фоне приема тиреостатиков.

На основании анализа полученных данных был сделан вывод о наличии у пациентки амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 типа. Доза Тирозола увеличена до 50 мг/сут, кроме того, рекомендована постепенная отмена преднизолона.

В ходе дальнейшего наблюдения отмечалась положительная динамика: отсутствие пароксиз-

Таблица 2. Результаты исследования тиреоидного статуса пациентки

Показатель	Референсные значения	Результаты исследования
Св. Т ₃ , пмоль/л	3,50–6,50	4,90
Св. Т ₄ , пмоль/л	11,50–22,70	62,70
Антитела к рецепторам ТТГ, Ед/л	< 1,00	3,30



мов фибрилляции предсердий, нормализация уровня тиреоидных гормонов. Однако после отмены преднизолона у пациентки развилась аллергическая кожная реакция (по типу крапивницы) на Тирозол. Поэтому Тирозол заменили на пропилтиоурацил в дозе 800 мг/сут. На фоне такого лечения уровень тиреоидных гормонов также находился в пределах референсных значений. Ввиду сохраняющегося высокого титра антител к рецепторам ТТГ ожидать ремиссии заболевания у данной пациентки после отмены тиреостатиков не следует. Учитывая тяжелую сердечно-сосудистую патологию, больной показана радиойодтерапия.

Вывод

Для правильного ведения пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом принципиально важно определить тип тиреотоксикоза. На примере данного клинического случая продемонстрировано ошибочное ведение пациентки врачом амбулаторно-поликлинического звена – по типу тиреотоксикоза смешанного генеза. Более того, доза Тирозола, назначаемая для лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза I типа, должна составлять не менее 40 мг/сут и применяться длительно.

Важно также до назначения терапии тиреотоксикоза выполнять скинтиграфию щитовидной

железы с определением захвата радиофармпрепарата, а также исследовать уровень антител к рецепторам ТТГ. Последнее необходимо не только для проведения дифференциальной диагностики, но и для оценки ремиссии заболевания после отмены тиреостатика или принятия решения в пользу радикального лечения заболевания. Как правило, ремиссия заболевания после отмены тиреостатика достигается не более чем в 50% случаев. Необходимо тщательный контроль за пациентами, принимающими амиодарон, оценка функционального состояния щитовидной железы, поскольку развившийся вторичный тиреотоксикоз ведет к рецидивам нарушения сердечного ритма. ❁

Литература

1. Сулимов В.А., Гиляров М.Ю. Амиодарон: особенности клинического применения // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 6. С. 375–381.
2. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Рыжова Т.В. Роль амиодарона в лечении аритмий // Лечащий врач. 2006. № 3 // www.lvrach.ru/2006/03/4533545/.
3. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016.
4. Платонова Н.М., Бирюкова Е.В. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз: подходы к диагностике и лечению // Эффективная фармакотерапия. 2017. Выпуск 39. Эндокринология. № 3. С. 58–63.
5. Singh B.N. Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2008. Vol. 52. № 4. P. 300–305.
6. Стародубова А.В. Амиодарон. Что должен знать практикующий врач // Клиническая фармакология. 2011. № 1. С. 19–25.
7. Ursella S., Testa A., Mazzone M., Gentiloni Silveri N. Amiodarone-induced dysfunction in clinical practice // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2006. Vol. 10. № 5. P. 269–278.
8. Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L.E. The effects of amiodarone on the thyroid // Endocr. Rev. 2001. Vol. 22. № 2. P. 240–254.
9. Cota A.-E., Căpraru O.-M., Pașcanu I. The characteristics of amiodarone-induced thyrotoxicosis in a moderate iodine deficit area // Acta Medica Marisiensis. 2013. Vol. 59. № 4. P. 194–197.
10. Мусеев В.С., Свириденко Н.Ю., Мусеев С.В. и др. Дисфункция щитовидной железы, вызванная амиодароном: дифференциальная диагностика и тактика ведения // Клиническая фармакология и терапия. 2013. № 3. С. 41–46.
11. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: МИА, 2016.
12. Williams M., Lo Gerfo P. Thyroidectomy using local anesthesia in critically ill patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review and description of the technique // Thyroid. 2002. Vol. 12. № 6. P. 523–525.

Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Type 1: Features of Patient Management

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}, Ye.V. Biryukova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, L.V. Yegshatyan, PhD^{1,2}, M.D. Lovanova¹, L.A. Zvenigorodskaya, MD, PhD, Prof.²

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

² A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

Contact person: Ashot M. Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

Currently, with the purpose of severe cardiac arrhythmias correction in the cardiology practice is widely used amiodarone. Such therapy often leads to a violation of the thyroid status. In turn, thyroid damage can worsen cardiac pathology, which is dangerous for the lives of patients. That is why, we consider it relevant to investigate the clinical case of amiodarone-induced thyrotoxicosis and the tactics of such a patient management.

Key words: amiodarone, amiodarone-induced thyrotoxicosis, thiamazole, Thyrozol

Эндокринология



Асцит при микседеме: клинический случай регресса асцита на фоне тиреоидной терапии

И.А. Бондарь, д.м.н., проф., Л.И. Чесноченко, к.м.н., Е.В. Зенкова, к.м.н.,
И.П. Краснопевцева, к.м.н.

Адрес для переписки: Ирина Аркадьевна Бондарь, bondaria@oblmed.nsk.ru

Для цитирования: Бондарь И.А., Чесноченко Л.И., Зенкова Е.В., Краснопевцева И.П. Асцит при микседеме: клинический случай регресса асцита на фоне тиреоидной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 25. С. 12–18.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-25-12-18

Рассмотрен клинический случай в отношении пациентки с асцитом, причиной которого стал первичный гипотиреоз. На протяжении десяти лет больная безуспешно лечилась по поводу цирроза печени. Терапия тиреоидными гормонами привела к полному регрессу асцита. Кроме того, приводятся причины, патогенез и другие случаи развития асцита при микседеме, описанные в литературе.

Ключевые слова: гипотиреоз, асцит, левотироксин

Введение

Гипотиреоз (микседема) – эндокринное заболевание, развивающееся вследствие дефицита тиреоидных гормонов. Для выраженного гипотиреоза характерны маскообразное одутловатое лицо, периорбитальный отек, сухость кожи, выпадение волос, снижение слуха, температуры тела, замедление речи, осиплость голоса, запоры, гипотония, брадикардия, нарушение памяти и интеллекта, аменорея и бесплодие у женщин [1]. Симптомы гипотиреоза неспецифичны и могут встречаться при других хронических соматических и психических заболеваниях. Диагноз подтверждается определением уровня тиреоидных гормонов. Однако прямой зависимости между уровнем тиреоидных гормонов и выраженностью клинических проявлений патологии не отмечено [2]. Особенностью гипотиреоза является наличие многочислен-

ных масок, имитирующих другие болезни, что значительно затрудняет его распознавание. В настоящее время описаны следующие маски гипотиреоза: дерматологическая (алопеция, гиперкератоз, онихолиз), кардиологическая (артериальная гипертензия, дислипидемия, гидроперикард), гинекологическая (маточные кровотечения, олиго-/аменорея, бесплодие), ревматологическая (полиартрит, полисиновит, остеоартроз), гастроэнтерологическая (запоры, дискинезия желчевыводящих путей, желчекаменная болезнь, хронический гепатит, желтуха с повышением уровня трансаминаз) [3, 4]. У лиц пожилого возраста гипотиреоз может протекать в виде моносимптомных форм: гидроперикарда, плеврогидроперикарда, асцита, депрессии, параноидного психоза, судорог, парестезии, мышечной слабости. Такие больные длительное время наблюдаются

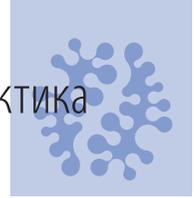
у разных специалистов: терапевта, кардиолога, невролога, гастроэнтеролога. Встречаются случаи, когда единственным симптомом гипотиреоза является гидроперикард [5]. Достаточно редко (у 4% больных) он может протекать с асцитом [6].

Ниже рассмотрен клинический случай течения гипотиреоза, наиболее выраженным проявлением которого стал длительно существующий, толерантный к обычной терапии асцит. Полному регрессу асцита способствовало лечение тиреоидными гормонами.

Клинический случай

Описание

Пациентка Т. 1965 г. рождения. Находилась на лечении в гастроэнтерологическом и эндокринологическом отделениях Новосибирской областной клинической больницы с 20 марта по 19 апреля и с 23 ноября по 6 декабря 2018 г. соответственно. При поступлении больная предъявляла жалобы на боли в эпигастральной области после приема пищи и переедания, в правом подреберье, усиливающиеся после еды, выраженную слабость, быструю утомляемость, снижение аппетита, отеки лица, ног, сонливость, зябкость, запоры, увеличение объема живота, снижение слуха, иногда перебои в работе сердца.



В течение десяти лет пациентка наблюдалась у терапевта по месту жительства по поводу криптогенного цирроза печени (не исключалась также токсическая этиология цирроза) умеренной степени активности, прогрессирующего течения, декомпенсированной портальной гипертензии, хронической печеночно-клеточной недостаточности класса В по классификации Чайлда – Пью, спленомегалии, асцита. Диагноз был подтвержден данными лапароцентеза, количество асцитической жидкости достигало 20 л. Лапароцентез проводился каждые полгода, последний раз в мае 2017 г. Лечилась по месту жительства. Принимала курсы гепатопротекторы и мочегонные препараты. С ноября 2017 г. состояние ухудшилось: значительно увеличился объем живота, появились отеки лица и ног, сонливость, зябкость, запоры, снижение слуха. Была госпитализирована 20 марта 2018 г. в гастроэнтерологическое отделение для обследования и лечения. При сборе анамнеза также установлено, что в 2002 г. у больной был диагностирован туберкулез легких, в 2008 г. – снята с учета. Осмотр фтизиатра, проведенный 12 марта 2018 г. (на амбулаторном этапе), подтвердил остаточные изменения в легких с исходом в плотные очаги. Пациентка последние 15 лет не работает, является инвалидом второй группы. Мать умерла от рака гортани, отец – от рака желудка. Ранее курила и злоупотребляла алкоголем, последние десять лет алкоголь не принимает и не курит. Замужем. Пять беременностей, трое родов. Менопауза наступила в 38 лет.

Объективно: состояние тяжелое, температура тела – 36,6 °С. Вес – 64 кг, рост – 162 см, индекс массы тела – 24,6 кг/м². Кожные покровы бледные, кожа сухая, отечность лица, голеней, стоп. Видимые слизистые оболочки бледные, волосы редкие. Лицо амимичное, маскообразное. Голос тихий. Лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена, плотная, безболезненная, подвижная, струк-

тура неоднородная. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Границы легких в пределах нормы. Дыхание везикулярное. Частота сердечных сокращений – 64 в минуту, пульс хорошего напряжения и наполнения. Артериальное давление – 100/80 мм рт. ст. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные. Патологических шумов не обнаружено. Язык влажный, обложен белым налетом с отпечатками зубов. Живот увеличен в размерах за счет асцита, участвует в акте дыхания, болезненный при пальпации в правом подреберье. Печень по краю реберной дуги, размеры по Курлову 10 × 9 × 8 см. Страдает запорами. Грудные железы без видимой патологии. На второй день госпитализации зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий. На электрокардиограмме, записанной во время пароксизма, зафиксирована фибрилляция предсердий (нормосистолический вариант), диффузные изменения миокарда. Синусовый ритм восстановился самостоятельно, без лечения. Проведено холтеровское мониторирование. В течение 21 часа 20 минут зарегистрирован синусовый ритм, средняя частота желудочковых сокращений – 64 в минуту, минимальная – 49, максимальная – 117 в минуту, эпизод миграции водителя ритма по предсердиям. Смещения сегмента ST в течение суток не отмечено. Циркадный индекс – 1,07.

При поступлении проведен общий анализ крови: уровень эритроцитов – $2,75 \times 10^{12}/л$ (норма $3,5\text{--}5,1 \times 10^{12}/л$), гемоглобин – 87 г/л (норма 120–150 г/л), лейкоцитов – $5,35 \times 10^9/л$ (норма $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/л$), лимфоцитов – 30,0% (норма 19,0–38,0%), нейтрофилов – 63,0% (норма 40,0–72,0%), моноцитов – 4,0% (норма 3,0–11,0%), эозинофилов – 3,0% (норма 0,0–5,0%), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 44,0 мм/ч (норма 2,0–20,0 мм/ч).

Биохимическое исследование крови: повышение общего белка до 109,3 г/л (в динамике до 102,91 г/л) (норма 66,0–83,0 г/л). Изменение белковых фракций: альбумин – 42,99% (норма 55,0–

67,0%), α₁-глобулин – 3,36% (норма 1,8–5,2%), α₂-глобулин – 11,24% (норма 5,0–13,1%), β-глобулин – 16,38% (норма 7,9–13,6%), γ-глобулин – 28,95% (норма 10,0–19,0%). Повышение онкомаркера СА-125 – более 500,0 МЕ/л (норма 0,0–21,0 МЕ/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 85,5 Ед/л (норма 0,0–35,0 Ед/л), холестерина до 7,4 ммоль/л (норма 2,9–5,2 ммоль/л), β₂-микроглобулина до 5660,0 мкмоль/л (норма 0,0–2400,0 мкмоль/л), креатинина до 140,9 мкмоль/л (норма 58,0–97,0 мкмоль/л), мочевины до 8,7 ммоль/л (норма 2,8–7,2 ммоль/л). Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 37,01 мл/мин/1,73 м² (норма 80,0–145,0 мл/мин/1,73 м²). Остальные показатели были в пределах нормы: билирубин общий – 8,4 мкмоль/л (норма 5,0–21,0 мкмоль/л), билирубин прямой – 2,4 мкмоль/л (норма 0,0–7,9 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 22,9 Ед/л (норма 0,0–35,0 Ед/л), щелочная фосфатаза – 50,8 Ед/л (норма 30,0–120,0 Ед/л), амилаза крови – 97,1 Ед/л (норма 28,0–100,0 Ед/л), глюкоза – 4,0 ммоль/л (норма 3,3–6,0 ммоль/л), калий – 5,16 ммоль/л (норма 3,5–5,5 ммоль/л), натрий – 135,3 ммоль/л (норма 130,0–150,0 ммоль/л), хлориды – 100,7 ммоль/л (норма 98,0–107,0 ммоль/л), железо – 13,1 мкмоль/л (норма 9,0–30,0 мкмоль/л), ферритин – 71,8 мкг/л (норма 13,0–150,0 мкг/л), α-фетопротеин – 13,2 МЕ/мл (норма 0,0–14,4 МЕ/мл). Небольшое снижение кортизола в суточной моче – 38,75 мг/сут (норма 48,0–403,0 мг/сут). Исследование осадка мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 110×10^3 , эритроциты – 15×10^3 , гиалиновые цилиндры – 7. Асцит подтвержден результатами ультразвукового исследования органов малого таза: в брюшной полости большое количество свободной жидкости, в позадиматочном пространстве уровень жидкости 56,0 мм. Кроме того, обнаружены диффузные изменения печени, поджелудочной железы, почек.

эндокринология



Эхо-признаки матки и яичников соответствовали менопаузе. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости и малого таза также подтвердили наличие асцита. Кроме того, при МРТ брюшной полости обнаружено образование париеальной брюшины.

Таким образом, при оценке объективного статуса и рутинных анализов предварительно были выявлены периферические отеки и асцит, сухость кожи, гипотония, пароксизмальное нарушение ритма (фибрилляция предсердий), анемия, увеличение СОЭ, гиперпротеинемия, почечная недостаточность, цитоллиз, гиперхолестеринемия, лейкоцитурия, β_2 -микроглобулинемия, образование париеальной брюшины.

Проводилась дифференциальная диагностика между циррозом печени, кардиальным фиброзом, туберкулезным процессом в брюшной полости и почках, парапротеинемическим гемобластомом, канцероматозом брюшины, токсическим (алкогольным) или лекарственным (туберкулостатики, петлевые диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты) поражением почек, амилоидозом, хроническим пиелонефритом.

В ходе фиброгастроуденоскопии (ФГДС) признаков портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода не выявлено. Согласно результатам ирригографии, органические изменения в толстой кишке отсутствовали. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости, забрюшинного пространства помимо асцита обнаружены уплотнения клетчатки брыжейки тонкой кишки и большого сальника (воспалительного или опухолевого генеза), а также диффузные изменения паренхимы левой почки.

Выполнена лапароскопия с биопсией печени и участка уплотнения клетчатки брыжейки тонкой кишки и большого сальника. При гистологическом исследовании наблюдалась картина, характерная

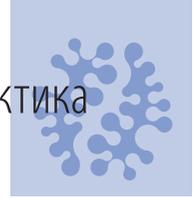
для фиброза печени первой-второй степени. Признаки туберкулеза, канцероматоза отсутствовали. При проведении лапароскопии выявлена неровная поверхность печени. При цитологическом исследовании асцитической жидкости – единичные лимфоциты, нейтрофильные лейкоциты, группы клеток мезотелия с пролиферативно-дегенеративными изменениями. Элементы злокачественного роста отсутствовали. На основании результатов лапароскопии с визуальным осмотром печени, биопсии печени, цитологического исследования асцитической жидкости цирроз печени был исключен. Опухолевый и метастатический процесс любой локализации отвергнут с учетом данных МСКТ, рентгенконтрастных и эндоскопических исследований (ирригографии, ФГДС), лапароскопии, гистологического заключения, анализа асцитической жидкости.

Учитывая наличие анемии, гиперпротеинемии, больной выполнены стерильная пункция и трепанобиопсия. Миелограмма: общее количество миелоцитов в пунктате костного мозга умеренное, пунктат клеточный, бластоза нет, соотношение лейкоцитов и эритроцитов – 15,9:1,0. Соотношение увеличено за счет снижения клеток эритроидного ряда, эритропоэз по нормобластическому типу. Трепанобиоптат: все ростки кроветворения резко сужены, эритроцитарный и гранулоцитарный ростки представлены дискретно расположенными зрелыми и промежуточными формами, мегакарициты единичные во всех полях зрения. Имеет место гипоплазия/аплазия костного мозга. Данные миелограммы и трепанобиопсии позволили исключить парапротеинемический гемобластом.

У больной исключалась туберкулезная этиология асцита. Была выполнена МСКТ органов грудной клетки с реконструкцией изображений магнитно-резонансной томографии. Обнаружены признаки эмфизематозных изменений легких, единичные буллы в S1 правого легкого, множественные

разнокалиберные кальцинаты в легких, участки пневмофиброза в верхних долях обоих легких. В ходе ультразвукового исследования брюшного отдела аорты и сосудов почек изменений не выявлено, в почках кровотоков достаточный, показатели в пределах нормы. Выполнен бактериологический посев мочи – роста популяции не зафиксировано. При проведении полимеразной цепной реакции мочи микобактерии туберкулеза не обнаружены. Бактериологический посев асцитической жидкости – роста микобактерий туберкулеза не зафиксировано. При микроскопическом исследовании фрагмента слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки выявлены признаки умеренного хронического воспаления без атрофии кишечных ворсинок. В небольших участках подслизистого слоя несколько артериол и венул, их стенки не утолщены, окраска на амилоид сомнительная, при исследовании в поляризованном свете зеленоватое свечение в стенках сосудов отсутствовало. На основании данных лапароскопии и биопсии образований париеальной брюшины, полимеразной цепной реакции на наличие микобактерий туберкулеза и исследования асцитической жидкости, микроскопического исследования фрагмента слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки диагнозы «туберкулезный мезаденит» и «амилоидоз» были отвергнуты. Для исключения кардиального фиброза печени проведена эхокардиография. Определены нормальные размеры сердца, склероз корня аорты и створок аортального клапана, очаговый склероз миокарда левого желудочка, нормальная систолическая функция левого желудочка (фракция выброса 63%). Диастолическая дисфункция левого желудочка первого типа. Полости сердца не увеличены.

Несмотря на проведенные многочисленные исследования, диагноз оставался неясным. Для исключения эндокринной патологии на консультацию был приглашен



эндокринолог, который на основании анамнеза, клинических признаков (сухость кожи, замедленная речь, снижение слуха, выраженные периферические отеки, запоры, гипотония, анемия) поставил диагноз «гипотиреоз». Кроме того, впервые наличие асцита было объяснено как следствие эндокринной патологии. Первичный манифестный гипотиреоз подтвержден данными гормонального исследования: уровень тиреотропного гормона (ТТГ) – более 100,0 мкМЕ/мл (норма 0,35–4,94 мкМЕ/мл), свободного тироксина (св. Т₄) – менее 3,86 пмоль/л (норма 11,5–22,7 пмоль/л). Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) – 140,0 Ед/мл (норма 0,0–30,0 Ед/мл).

Ультразвуковое исследование щитовидной железы: общий объем – 9,1 мл. Эхо-признаки диффузных изменений щитовидной железы. Следовательно, такие симптомы, как асцит, нарушение функции почек, анемия, гиперпротеинемия, были проявлениями гипотиреоза на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Больной была назначена заместительная гормональная терапия левотироксином с постепенным увеличением дозы с 50 до 125 мкг/сут (учитывая наличие нарушения сердечного ритма) в течение двух месяцев под контролем уровня ТТГ, св. Т₄.

На фоне приема левотироксина в дозе 125 мкг/сут достигнуты целевые значения тиреоидных гормонов: ТТГ – 3,5 мкМЕ/мл, св. Т₄ – 12 пмоль/л.

При повторной госпитализации через восемь месяцев пациентка отмечала значительное улучшение самочувствия: улучшился аппетит, вес увеличился на 10 кг, исчезли запоры, отеки и сухость кожи, асцит.

При осмотре: восстановились слух, речь. Температура тела – 36,6 °С, масса тела – 73,8 кг, рост – 162 см, индекс массы тела – 28,4 кг/м². Влажность кожи нормальная, периферические отеки отсутствовали. Щитовидная железа не увеличена. Частота сер-

дечных сокращений – 60 в минуту, артериальное давление – 90/60 мм рт. ст. Изменений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем не наблюдалось. Язык влажный, чистый. Живот не увеличен, при пальпации безболезненный. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Стул регулярный, оформленный один раз в день.

Результаты общего анализа крови свидетельствуют об улучшении показателей. Так, уровень эритроцитов – $3,98 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов – $4,52 \times 10^9/л$, гемоглобина – 118 г/л, тромбоцитов – $216 \times 10^9/л$, эозинофилов – 1,5%, нейтрофилов – 47,4%, моноцитов – 14,8%, лимфоцитов – 35,6%, СОЭ – 24 мм/ч.

В анализе мочи по Нечипоренко: уровень лейкоцитов – $87,5 \times 10^3$, эритроцитов – $8,25 \times 10^3$, цилиндров – 0. При бактериологическом посеве мочи: роста популяции нет. Это позволило диагностировать мочевую инфекцию. После курса антибактериальной терапии анализ мочи значительно улучшился. Отмечалось значительное улучшение биохимических показателей крови: снизился уровень общего белка до 83,5 г/л, нормализовались показатели функции печени и почек, липидный спектр. В частности, билирубин общий – 9,1 мкмоль/л, АЛТ – 11,8 Ед/л, АСТ – 24,4 Ед/л, мочевины – 8,1 ммоль/л, креатинин – 85,7 мкмоль/л, калий – 4,88 ммоль/л, натрий – 140 ммоль/л, холестерин – 4,9 ммоль/л, гликемический профиль в пределах нормы, СКФ – 67,7 мл/мин/1,73 м², альбумин – 43,7 г/л, кортизол – 16,1 мкг/дл. Тиреоидный статус соответствовал компенсации первичного гипотиреоза: ТТГ – 1,27 мкМЕ/мл, св. Т₄ – 17,2 пмоль/л, АТ-ТПО – 79 Ед/мл.

Согласно результатам электрокардиографии, синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 61 в минуту, признаки гипертрофии левого желудочка, метаболические изменения.

При проведении эхокардиографии: фракция выброса – 67%, полости и стенки сердца нормаль-

ных размеров, клапанный аппарат без структурной патологии. Регургитация на атриовентрикулярных клапанах нулевой-первой степени, добавочная хорда в левом желудочке. Систолическая и диастолическая функции обоих желудочков в норме, частота сердечных сокращений – 64 в минуту.

Ультразвуковое исследование брюшной полости и почек: размеры печени в пределах нормы, контуры четкие, эхоструктура умеренно усиленная, гомогенная, воротная вена печени: внепеченочный отдел – 11 мм (норма до 14 мм), патологических образований нет. Заключение: эхоскопические признаки диффузных изменений печени.

Заместительная терапия левотироксином 125 мкг/сут была продолжена. Для лечения анемического синдрома назначены Сорбифер (по одной таблетке в день), фолиевая кислота 1 мг (по одной таблетке три раза в день), витамин В₁₂ 500 мкг (внутримышечно один раз в неделю). Для лечения инфекции мочевыделительной системы рекомендованы амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой 1000 мг (по одной таблетке два раза в день в течение семи дней) под контролем анализов мочи.

Обсуждение

Как уже отмечалось ранее, для синдрома гипотиреоза характерна имитация проявлений разных нетиреоидных заболеваний. У пожилых пациентов проявления гипотиреоза нередко рассматривают как признаки нормального старения. Особенно трудно диагностировать гипотиреоз, когда на первый план выходят симптомы, связанные с изолированным накоплением жидкости в полостях. В литературе преимущественно описаны случаи массивного перикардиального выпота при гипотиреозе [3, 7]. При гидроперикарде в жидкости обнаруживают высокое содержание белка, холестерина и муцина. Тампонада сердца при гипотиреозе наблюдается редко – в связи с медленным накоплением жидкости [8, 9]. В рамках полисерозита при гипотиреозе гидроперикард и гидро-



торах могут сочетаться с асцитом [1, 3, 10]. Асцит, вызванный микседемой, встречается редко, однако хорошо поддается лечению при проведении заместительной терапии [6, 11]. Если причина асцита не идентифицирована и он толерантен к разным методам лечения, это может являться диагностическим критерием микседематозного асцита [12, 13]. Наблюдаемая нами пациентка в течение десяти лет безуспешно лечилась по поводу асцита вследствие предполагаемого цирроза печени, а после назначения тиреоидной терапии он регрессировал за несколько месяцев. Диагностика асцита при гипотиреозе часто запаздывает, пациентам проводят ненужные обследования, такие как биопсия печени, лапаротомия и др. [13]. J.S. Ji и соавт. описали клинический случай 71-летнего пациента, у которого первым проявлением гипотиреоза был асцит [6]. Он полностью разрешился на фоне заместительной терапии. В Корее задокументирован 51 случай асцита при микседеме. При этом отмечались высокий уровень белка в асцитической жидкости (более 2,5 г/дл) и малое количество лейкоцитов при высокой доле лимфоцитов [6]. Нередко асцитическая жидкость приобретает гелеобразный вид. Кроме того, наблюдаются медленный темп накопления и невоспалительный характер асцитической жидкости [14].

Лапароцентез является быстрым, безопасным и малозатратным методом диагностики причины асцита. Перед выполнением процедуры не требуется исследования коагулограммы или коррекции коагулопатии [15]. По высокому или низкому уровню белка в асцитической жидкости,

полученной при лапароцентезе, можно судить о причинах асцита [16, 17].

Первоначально асцит при гипотиреозе расценивали как проявление хронической правосторонней сердечной недостаточности за счет кардиального фиброза печени. Однако в дальнейшем было обнаружено нормальное давление в правом желудочке сердца [18–21].

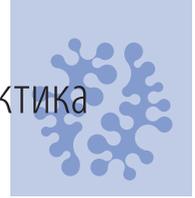
В настоящее время существуют две основные теории развития асцита при гипотиреозе. Первая гипотеза – дефицит тиреоидных гормонов вызывает повышение проницаемости капилляров, экстравазации белков плазмы во внесосудистое русло [6]. Вторая – прямой гипоскопический эффект, связанный с накоплением гиалуроновой кислоты. Она может взаимодействовать с альбумином, образуя комплексы, которые изменяют лимфодренаж. Как следствие, формируются сгустки альбумина. Не исключена высокая продукция антидиуретического гормона. Снижение оксида азота и высокий уровень фактора роста эндотелия сосудов при гипотиреозе могут приводить к повышению проницаемости капилляров [22]. Окислительный стресс активирует воспаление и также влияет на проницаемость капилляров. Показатель сывороточно-асцитического альбуминового градиента (СААГ) необходим для уточнения причины асцита. Для расчета СААГ определяют разницу между плазменной и асцитической концентрацией альбумина [15, 23]. Высокий СААГ (более 1,1 г/дл) встречается при портальной гипертензии в 97% случаев, низкий – при циррозе, злокачественных новообразованиях, застойной сер-

дечной недостаточности, туберкулезном перитоните, алкогольном и гнойном перитоните, констриктивном перикардите, панкреатите, метастазах в печень, нефротическом синдроме, синдроме Бадда – Хиари. При гипотиреозе СААГ может варьироваться от низких до высоких значений [15]. Вследствие повышения проницаемости капилляров, а также трансудации жидкости и альбумина не только в интерстициальное пространство, но и в другие полости у больных гипотиреозом могут развиваться гидроперикард, гидроторакс, асцит [24]. Данные о количестве белка в асцитической жидкости и уровне СААГ у больных гипотиреозом, согласно разным источникам, представлены в таблице [6, 12, 13, 25, 26]. Так, у большинства пациентов уровень белка в асцитической жидкости был более 2,5 г/дл, средний показатель СААГ – 1,5 г/дл. Чаще всего асцит обнаруживают у пациентов с впервые выявленным гипотиреозом. Однако это может быть осложнением после отмены заместительной терапии. S. Khalid и соавт. описали случай 56-летней пациентки, которая страдала тиреоидитом Хашимото, гипотиреозом в течение 30 лет. Через шесть месяцев после прекращения приема левотироксина у нее развился асцит, появились выраженные периферические отеки [25]. Авторы провели обширное обследование для выяснения этиологии асцита. В результате в качестве причин такового были исключены кардиальная патология, гепатит, опухоль, сосудистая патология, панкреатит, вирусный гепатит. Подтвержден первичный гипотиреоз. В асцитической жидкости фиксировалось повышение содержания белка до 3,5 г/дл, СААГ – 0,9 г/дл.

В другом клиническом наблюдении описан случай 64-летнего пациента, который злоупотреблял алкоголем, страдал гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и гипотиреозом [24]. Больной в течение нескольких месяцев не принимал назначенные ему левотироксин и Омепразол. За две недели до гос-

Показатели белка в асцитической жидкости и сывороточно-асцитического альбуминового градиента у пациентов с микседематозным асцитом, г/дл

Автор публикации	Уровень белка в асцитической жидкости	Уровень сывороточно-асцитического альбуминового градиента
S. Khalid и соавт. [25]	3,5	0,9
R. Bou Khalil и соавт. [13]	4,1	1,0
J.S. Ji и соавт. [6]	3,5	0,8
D.R. Duarte и соавт. [26]	2,4	1,7
C.H. McDonough и соавт. [12]	2,1	0,8



питализации получал ибупрофен в дозе 400–1200 мг/сут по поводу болей в позвоночнике, после чего отмечены эпизод синкопально-го состояния, ежедневная мелена и желудочное кровотечение. При физикальном обследовании впервые выявлен асцит. При поступлении в клинику уровень ТТГ до 60 мкМЕ/мл, св. T_4 – 0 пмоль/л. При проведении ФГДС – ступок в дистальном отделе пищевода. Проведены лапароцентез, биопсия печени. Цирроз печени был исключен. Печеночно-венозный градиент давления нормальный. Портальная гипертензия исключена. В асцитической жидкости содержание альбумина – 3,1 г/дл, СААГ – 1,9 г/дл. Бактериальный посев асцитической жидкости отрицательный. Таким образом, асцит расценен как микседематозный. Пациенту внутривенно капельно вводили левотироксин и гидрокортизон. На фоне заместительной терапии 300 мкг/сут левотирокина с титрацией дозы до 150 мкг/сут в течение восьми дней асцит уменьшился. Больной продолжил получать заместительную терапию амбулаторно.

Существует тесная связь между щитовидной железой и печенью. С одной стороны, тироксин и трийодтиронин регулируют базальный метаболизм гепатоцитов. С другой – тиреоидные гормоны метаболизируются в печени. Гипотиреоз может имитировать патологию печени и непосредственно влиять на ее структуру и функцию, вызывая повышение АСТ, холестаза на фоне снижения экскреции билирубина и желчи. В сочетании с гиперхолестеринемией и гипотонией желчного пузыря увеличивается риск развития желчекаменной болезни [18, 21, 27, 28]. Асцит при гипотиреозе, как в нашем случае, часто дифференцируют с асцитом при циррозе печени. Следовательно, при патологии печени и в отсутствие убедительных данных в пользу цирроза необходимо исследовать функцию щитовидной железы. В патогенезе асцита при правосторонней сердечной недостаточности

имеет значение центральное поражение печени с формированием застойного фиброза печени. Наблюдаются повышение проницаемости капилляров и недостаточность лимфооттока [21]. У нашей пациентки не исключалась возможность сочетанного происхождения асцита – на фоне кардиальной патологии и гипотиреоза с учетом эпизода нарушения сердечного ритма. Неувеличенные размеры сердца по данным эхокардиографии, нормальные показатели фракции выброса позволили исключить застойную сердечную недостаточность.

Известно, что синусовая брадикардия является характерным, но не обязательным признаком гипотиреоза. О.Н. Крюкова и соавт. описали возможность развития тахисистолической формы фибрилляции и трепетания предсердий при гипотиреозе [21]. В некоторых случаях при чередовании брадикардии и аритмии ошибочно диагностируется синдром слабости синусового узла. Назначение антиаритмических препаратов может усугубить гипотиреоидную аритмию [21].

Лабораторные диагностические признаки гипотиреоза включают анемию, лейкопению, гипонатриемию, гипохлоремию, гипогликемию, повышение креатинина, креатинфосфокиназы, трансаминаз, липидов [1]. Они, так же как клинические симптомы, неспецифичны, поэтому кроме цирроза печени и гипотиреоза у пациентки надо было исключить другие соматические заболевания. Примечательным фактом стало наличие у больной гиперпротеинемии, в ходе обследования был исключен парапротеинемический гемобластоз. В анализируемой литературе сведений о развитии гиперпротеинемии при гипотиреозе не обнаружено. Однако приведены данные о гиперпротеинемии при многих других соматических заболеваниях. Только в экспериментальной работе L. Ratzmann и соавт. показано, что у крыс при индуцированном гипотиреозе (вследствие радиотиреоидэкто-

мии или приема тиреостатиков) через четыре – семь недель наблюдались более высокие уровни сывороточного белка по сравнению с контролем ($p < 0,001$) [29]. Зафиксирована также диспротеинемия – увеличение абсолютных значений α_1 - и γ -глобулина. Белковые фракции изменялись в зависимости от длительности гипотиреоза. При его компенсации через семь недель показатели белковых фракций восстанавливались [29]. Гипотиреоз оказывает влияние на функцию почек. Вследствие снижения сердечного выброса и развития артериальной гипотензии нарушается перфузия почек и их фильтрационная способность. Уменьшаются также реабсорбция в канальцах, активность ренина плазмы, уровень альдостерона, предсердного натрийуретического пептида, повышается экскреция натрия [5, 30]. Это приводит к острому повреждению почек [31]. У нашей больной также отмечалось нарушение функции почек с последующим восстановлением СКФ вследствие компенсации гипотиреоза. В большинстве случаев нормализация почечной функции начинается со второй недели от начала заместительной терапии тиреоидными гормонами [31].

Заключение

Несмотря на известную клинику гипотиреоза, врачам разных специальностей необходимо помнить о наличии разных масок гипотиреоза и исследовать тиреоидный статус с целью своевременного назначения заместительной терапии. Асцит не является самостоятельным заболеванием. Это одно из проявлений разных патологий, включая гипотиреоз. Именно поэтому к его диагностике надо подходить комплексно и всесторонне. Терапия тиреоидными гормонами приводит к полному регрессу микседематозного асцита. 🌐

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

эндокринология



Литература

1. Петунина Н.А. Гипотиреозная кома – современные подходы к диагностике и лечению // РМЖ. Эндокринология. 2010. Т. 18. № 14. С. 900–904.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
3. Бирюкова Е.В., Шишкин М.В. Гипотиреоз: клиника, диагностика, подходы к терапии // Терапия. 2017. № 7. С. 110–115.
4. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. М.: РКИ Северо-пресс, 2002.
5. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная клиническая тиреологическая. Руководство. М.: Медицина, 2007.
6. Ji J.S., Chae H.S., Cho Y.S. et al. Myxedema ascites: case report and literature review // J. Korean Med. Sci. 2006. Vol. 4. № 21. P. 761–764.
7. Снитко В.Н., Виноградова Т.А., Дедуль В.И., Карева Л.В. Изолированный гидроперикард – следствие поздней диагностики первичного гипотиреоза // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017. Т. 15. № 5. С. 578–580.
8. Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Угрожающие жизни осложнения гипотиреоза // Справочник поликлинического врача. 2007. № 15. С. 4–6.
9. Imazio M., Adler Y. Management of pericardial effusion // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 16. P. 1186–1197.
10. Nikoo M.H. Cardiovascular manifestations hypothyroidism // SEMJ. 2001. Vol. 1. № 2. P. 1–14.
11. Subramanian V., Yaturu S. Symptomatic ascites in a patient with hypothyroidism of short duration // Am. J. Med. Sci. 2007. Vol. 333. № 1. P. 48–52.
12. McDonough C.H., Lee L., de Beur S.J. et al. Myxedema ascites in the posttransplant setting: case report // Am. J. Hematol. 2002. Vol. 71. № 3. P. 216–218.
13. Bou Khalil R., El Rassi P., Chammas N. et al. Myxedema ascites with high CA-125: Case and a review of literature // World J. Hepatol. 2013. Vol. 5. № 2. P. 86–89.
14. Чукаева И.И., Орлова Н.В. Отечный синдром // Лечебное дело. 2007. № 2. С. 72–80.
15. Ruyon B.A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis // Hepatology. 2004. Vol. 39. № 3. P. 841–856.
16. Hou W., Sanyal A.J. Ascites: diagnosis and management // Med. Clin. North Am. 2009. Vol. 93. № 4. P. 801–817.
17. Шкитин В.А., Панисьяк Н.А. Особенности этиологии, патогенеза и диагностики асцита // Вестник Смоленской медицинской академии. 2010. № 1. С. 92–95.
18. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver // QJM. 2002. Vol. 95. № 9. P. 559–569.
19. Kinney E.L., Wright R.J., Caldwell J.W. Value of clinical features for distinguishing myxedema ascites from other forms of ascites // Comput. Biol. Med. 1989. Vol. 19. № 1. P. 55–59.
20. Klein I., Levey G.S. Unusual manifestations of hypothyroidism // Arch. Intern. Med. 1984. Vol. 144. № 1. P. 123–128.
21. Крючкова О.Н., Турна Э.Ю. Отечный синдром у больных гипотиреозом. Особенности диагностики и лечения // Крымский терапевтический журнал. 2010. № 1. С. 4–7.
22. Srinivasan R.E., Estes S., Panda M. A rare complication of hypothyroidism: myxedema ascites // Tenn. Med. 2015. № 1.
23. Махаринская Е.С., Березняков И.Г., Шаповалова Т.Б. Симпозиум «Диагностика и лечение асцита и его осложнений» // Болезни и антибиотики. 2011. Т. 2. № 5 // www.mif-ua.com/archive/article/24917.
24. Dhingra R., Rai P., Sieker J. et al. Myxedema ascites: an unusual presentation of uncontrolled hypothyroidism // Cureus. 2018. Vol. 10. № 5. ID e2627.
25. Khalid S., Asad-Ur-Rahman F., Abbass A. et al. Myxedema ascites: a rare presentation of uncontrolled hypothyroidism // Cureus. 2016. Vol. 120. № 8. ID 912.
26. Duarte D.R., Chang C.V., Minicucci M.F. et al. Myxedema ascites with elevated serum CA 125 concentration // Am. J. Med. Sci. 2006. Vol. 331. № 2. P. 103–104.
27. Van Steenberghe W., Fevery J., de Vos R. et al. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. I. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the hepatic transport of bilirubin mono and diconjugates in the Wistar rat // Hepatology. 1989. Vol. 9. № 2. P. 314–321.
28. Inkinen J., Sand J., Nordback I. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism // Hepatogastroenterology. 2000. Vol. 47. № 34. P. 919–921.
29. Ratzmann L., Hartmann K., Pflugradt K. et al. Effect of degree of experimentally induced hypothyroidism on changes in serum albumin spectra in rats // Endocrinology. 1977. Vol. 70. № 1. P. 53–68.
30. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С., Петунина В.В. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе // Эффективная фармакотерапия. 2016. Выпуск 4. Эндокринология. № 1. С. 40–45.
31. Барсуков А.В., Гуляев Н.И., Шелухин В.А., Ахметшин И.М. Гипотиреоз тяжелого течения как фактор риска ятрогенного острого повреждения почек: клинический случай // Лечение и профилактика. 2018. Т. 8. № 3. С. 61–68.

Mixed Ascitis: a Clinical Case Regress Ascitis on Thyroid Therapy

I.A. Bondar, MD, PhD, Prof., L.I. Chesnochenko, PhD, E.V. Zenkova, PhD, I.P. Krasnopevtseva, PhD
Novosibirsk State Medical University

Contact person: Irina A. Bondar, bondaria@oblmed.nsk.ru

The article presents a clinical case of a patient with ascites, the cause of which was primary hypothyroidism. For ten years, the patient was unsuccessfully treated for cirrhosis of the liver. Thyroid hormone therapy led to a complete regression of ascites. The discussion presents the causes, pathogenesis and other clinical cases of ascites with myxedema, described in the literature.

Key words: hypothyroidism, ascites, levothyroxine

11/09/19

**XXVIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ**

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Председатель и научный руководитель:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, вице-президент
Научного общества гастроэнтерологов России, заведующий
кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная
государственная медицинская академия» УД Президента РФ

09.00 – 18.00

**Москва, Новый Арбат, 36,
здание правительства Москвы,
малый конференц-зал**

Организаторы:



МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва, +7 495 699 14 65 www.medq.ru
Большой Каретный пер., 7 +7 495 699 81 84 info@medq.ru

Дулаглутид – новое в лечении сахарного диабета 2 типа

Н.Э. Хачатурян, Л.В. Егшатын, к.м.н., А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Нане Эдуардовна Хачатурян, nane18@yandex.ru

Для цитирования: Хачатурян Н.Э., Егшатын Л.В., Мкртумян А.М. Дулаглутид – новое в лечении сахарного диабета 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 25. С. 20–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-25-20-28

Сахарный диабет 2 типа является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний. Поэтому поиск антидиабетических препаратов с минимальным риском развития нежелательных явлений, таких как гипогликемия и прибавка массы тела, продолжается. В 2006 г. на российском рынке появились новые группы сахароснижающих препаратов – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Оценка клинической эффективности и безопасности в виде моно- и комбинированной терапии свидетельствует об их дополнительных преимуществах. В статье представлены результаты программы международных клинических исследований AWARD агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 дулаглутида.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гипергликемия, инкретины, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, дулаглутид, AWARD

Введение

Возрастание популяции больных сахарным диабетом (СД) и частоты развития хронических осложнений, особенно сердечно-сосудистых и почечных, стало одной из актуальных проблем мирового сообщества. Так, с 70-х гг. прошлого века распространенность сахарного диабета 2 типа стремительно увеличивается. Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1980 по 2017 г. количество таких больных повысилось с 108 до 425 млн [1]. Кроме того, по прогнозам экспертов ВОЗ, в 2030 г. патология будет занимать седьмое место среди причин смерти [2].

За последние несколько лет открыты новые патофизиологические механизмы СД 2 типа. В результате существенно изменились методы его диагностики, профилактики и лечения. Речь, в частности, идет о появлении новых аналогов инсулина, классов сахароснижающих препаратов, средств постоянной подкожной инфузии инсулина (помпах), приборов для непрерывного мониторинга гликемии. В то же время до сих пор не дан ответ в отношении приоритетного препарата, который следует добавлять при неудовлетворительной компенсации СД 2 типа на фоне монотерапии метформином (либо назначить в качестве первого при

невозможности приема метформина). Ясно одно – предпочтение должно быть отдано препаратам с минимальными побочными эффектами.

Необходимо отметить, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) в силу ряда преимуществ (усиление глюкозозависимой активности β -клеток, низкий риск гипогликемий, подавление повышенной секреции глюкагона, контроль массы тела) заняли достойное место в сахароснижающей терапии СД 2 типа.

Предположение о роли инкретинов в метаболизме впервые было выдвинуто W. Bayliss и E. Starling в 1902 г. [3]. Британские ученые обнаружили, что введение соляной кислоты в желудочно-кишечный тракт стимулирует экзокринную функцию поджелудочной железы за счет гормона, содержащегося в кишечной слизи, и назвали этот гормон «секретин». С. J. Martin описал данное открытие так: «Я случайно присутствовал на их открытии. У анестезированной собаки петля тощей кишки была перевязана с обоих концов, и нервы, иннервирующие ее, были рассечены так, что тощая кишка была связана с остальной частью тела только кровеносными сосудами. При введении небольшого количества слабой соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку отмечалась сек-



реция поджелудочной железы, которая продолжалась в течение нескольких минут. К нашему удивлению, повторное введение соляной кислоты аналогично влияло на секрецию поджелудочной железы. Я помню, как Starling говорил: „Скорее всего это химический рефлекс“. Быстро отрезав еще один участок тощей кишки, он протер ее слизистую оболочку слабым раствором соляной кислоты, отфильтровал и ввел в яремную вену животного. Через несколько мгновений поджелудочная железа ответила гораздо большей секрецией, чем раньше. Это был отличный день» [4].

Через четыре года, в 1906 г., В. Moore и соавт. опубликовали статью «Лечение сахарного диабета при помощи экстракта слизистой двенадцатиперстной кишки» [5]. Ее авторы предположили, что секретин может воздействовать не только на экзокринную, но и на эндокринную часть поджелудочной железы. Ученые выделили экстракт слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и назначали его пациентам с глюкозурией. На фоне такого лечения отмечалось снижение глюкозурии, улучшение самочувствия и набор сниженной массы тела. Данный препарат стал предшественником нового класса препаратов – инкретинов.

Термин «инкретин» для обозначения экстракта слизистой оболочки верхнего отдела кишечника, вызывающего снижение гликемии, но не влияющего на экзокринную функцию поджелудочной железы, был введен лишь в 1932 г. J. La Barre. Только через 30 лет Н. Elrick и соавт. (1964 г.) и М. Perley и соавт. (1967 г.) доказали, что при одинаковом уровне гликемии секреция инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой в полтора – два раза превышает таковую в ответ на внутривенную инфузию [6, 7]. Так был открыт инкретиновый эффект. Инкретиновая активность – это суммарный эффект активации энтериневой системы, в результате которой повы-

шается стимуляция секреции инсулина при пероральном применении глюкозы по сравнению с внутривенным ее введением.

Инкретины желудочно-кишечного тракта и их антигипергликемические эффекты

В настоящее время выделяют два вида инкретинов: глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и ГПП.

ГИП – это первый гормон с инкретиновой активностью. Он был выделен в 1973 г. из экстракта дуоденальной слизи свиньи. Позднее, в 1983 г., из проглюкагона хомяка выделили последовательность двух ГПП – ГПП-1 и ГПП-2. Однако было доказано, что только ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина, следовательно, обладает инкретиновой активностью. Антигипергликемический эффект ГПП-1 достигается за счет нескольких механизмов действия (рис. 1) [8]:

- глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина и подавление секреции глюкагона (механизм защиты от развития гипогликемических состояний);
- снижение моторики желудка и всасывания глюкозы после еды (механизм регуляции постпрандиальной гликемии);
- устранение инсулинорезистентности периферических тканей

(мышц, жировой ткани) и снижение продукции глюкозы печенью;

- воздействие на ядра гипоталамуса, что обеспечивает быстрое насыщение и снижение аппетита;
- благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему (снижение артериального давления, увеличение сердечного выброса и улучшение коронарного кровотока).

ГПП-1 оказывает эффекты менее двух минут вследствие быстрой дегидратации и потери инсулиноотропного действия под влиянием сериновой протеазы – дипептидилпептидазы 4. Последняя присутствует во многих органах и тканях [9].

В ряде исследований установлено, что в патогенезе СД 2 типа важную роль играют не только инсулинорезистентность и относительная/абсолютная недостаточность инсулина, но и нарушения, связанные с системой инкретинов. У пациентов с СД 2 типа при проведении глюкозотолерантных тестов инкретиновый эффект отсутствовал или был снижен на 20–30%. Именно поэтому наиболее перспективными для коррекции углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа признаются препараты, эффекты которых связаны с действием инсулиноотропного гормона ГПП-1. Это резистентные к действию ДПП-4 миметики

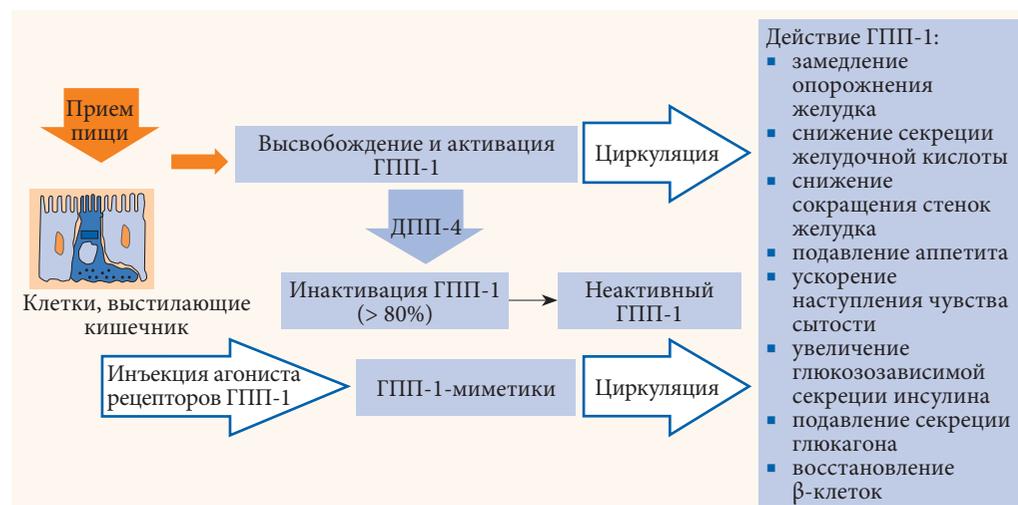


Рис. 1. Гипогликемическое действие ГПП-1

и аналоги ГПП-1 (с 2006 г.), а также ингибиторы ДПП-4 (с 2007 г.).

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

В настоящее время в России зарегистрировано четыре препарата из группы агонистов рецепторов ГПП-1: эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид.

В 2006 г. на российский фармацевтический рынок был выведен первый агонист рецепторов ГПП-1 эксенатид (Баета). Согласно результатам исследований, эксенатид устойчив к воздействию ДПП-4, но период его действия составляет 12 часов, поэтому требуется две инъекции в сутки.

В мае 2010 г. на отечественном фармрынке появился второй пре-

парат данной группы – лираглутид (Виктоза). Это первый человеческий аналог ГПП-1, на 97% гомологичный человеческому ГПП-1. Период действия лираглутида составляет 24 часа, что позволяет вводить его один раз в день [10].

В феврале 2013 г. Еврокомиссия одобрила еще один препарат – ликсисенатид (Ликсумия). Он способен воздействовать как на глюкозу плазмы натощак, так и на постприандиальную гликемию. Однако наибольший эффект продемонстрирован в снижении уровня постприандиальной гликемии [11]. Ликсисенатид также вводится один раз в сутки.

Дулаглутид – четвертый препарат из группы агонистов рецепторов ГПП-1, зарегистрированный в России в 2016 г.

Дулаглутид

Дулаглутид (Трулисити) представляет собой гибридный белок, состоящий из двух идентичных цепей, связанных дисульфидными связями. Каждая цепь содержит аналог модифицированного человеческого ГПП-1, который на 90% гомологичен человеческому ГПП-1, связывающий фрагмент, фрагмент тяжелой цепи (Fc) модифицированного человеческого иммуноглобулина G4 (IgG4) (рис. 2) [12].

В молекуле дулаглутида в отличие от молекулы нативного ГПП-1 аланин заменен на глицин в восьмой позиции, вследствие чего достигнута резистентность к ДПП-4. Кроме того, молекула имеет боль-

шой размер, что замедляет абсорбцию и снижает почечный клиренс. Особенности строения молекулы обеспечивают растворимость формы и увеличивают период полужизни препарата до 4,7 дня. Как следствие, препарат можно вводить один раз в неделю [13].

В России доступны две дозы Трулисити – 0,75 и 1,50 мг/нед. Первая рекомендуется для монотерапии, а также для лечения пациентов старше 75 лет, вторая – в составе комбинированной терапии СД 2 типа.

Исследование эффективности и безопасности

Эффективность и безопасность молекулы дулаглутида оценивались в программе рандомизированных исследований фазы III AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY2189265 [dulaglutide] in Diabetes – Оценка еженедельного применения LY2189265 [дулаглутида] при сахарном диабете). Данная программа состоит из семи клинических исследований (1–6 и 10), в которых препарат применяли как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами у пациентов с СД 2 типа. Длительность AWARD составила от 26 до 104 недель (таблица).

Основным критерием эффективности терапии во всех исследованиях AWARD 1–6, 10 было изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) относительно исходного. В исследо-

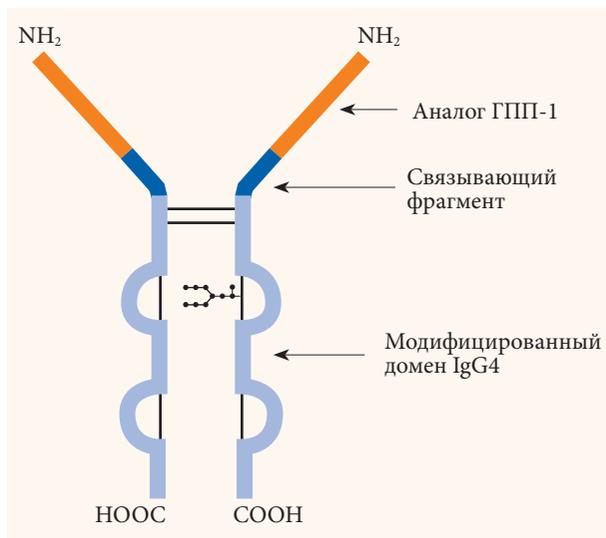


Рис. 2. Структура молекулы дулаглутида

Характеристика исследований AWARD

Исследование	Фоновая терапия	Препараты сравнения	Количество пациентов, абс. число	Первичная/финальная временная точка, нед.
AWARD-1	Метформин + пиоглитазон	Эксенатид 10 мкг, плацебо	978	26/52
AWARD-2	Метформин + глимепирид	Инсулин гларгин	807	52/78
AWARD-3	Диета и физические нагрузки или пероральные сахароснижающие препараты	Метформин до 2000 мг	807	26/52
AWARD-4	Инсулин лизпро + метформин	Инсулин гларгин	884	26/52
AWARD-5	Метформин	Ситаглиптин 100 мг, плацебо	1098	52/104
AWARD-6	Метформин	Лираглутид до 1,8 мг/сут	599	26/-
AWARD-10	Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 + метформин	Плацебо	424	24/-

ваниях AWARD 1–5 дулаглутид продемонстрировал дозозависимую, статистически значимо большую эффективность в отличие от препаратов сравнения и плацебо. Однако в исследовании AWARD-6 дулаглутид не уступал по эффективности агонисту рецепторов ГПП-1 ($p < 0,0001$) (рис. 3).

AWARD-1

AWARD-1 – рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое открытое исследование фазы III в параллельных группах. В нем в течение 52 недель сравнивали эффективность и безопасность дулаглутида, эксенатида и плацебо [14]. На момент включения в исследование 86,2% пациентов, к 52-й неделе 82,9% получали пиоглитазон в дозе 45 мг и метформин в дозе не менее 2500 мг. В исследовании приняли участие 978 пациентов старше 18 лет с индексом массы тела (ИМТ) 23–45 кг/м² и уровнем HbA1c от 7 до 11% на фоне монотерапии (любой пероральный сахароснижающий препарат) или от 7 до 10% на фоне комбинированной терапии. До включения в исследование в течение 12 недель пероральные сахароснижающие препараты были заменены на метформин и пиоглитазон в вышеуказанных дозах. После этого пациенты были рандомизированы на четыре группы: дулаглутид 0,75 мг/нед, дулаглутид 1,50 мг/нед, эксенатид 10 мкг два раза в день, плацебо (рис. 4).

Доля достигших целевого показателя HbA1c в группах дулаглутида была значимо больше, чем в группах плацебо и эксенатида. К 26-й неделе наблюдения уровня HbA1c менее 7,0% достигли 78 и 66% получавших дулаглутид 1,50 и 0,75 мг соответственно, 52% – эксенатид и 43% – плацебо, уровня HbA1c $\leq 6,5\%$ – 63, 53, 38 и 24% пациентов соответствующих групп. К 52-й неделе исследования у 52% больных в группе дулаглутида 1,50 мг, 48% – в группе дулаглутида 0,75 мг и 35% в группе эксенатида зафиксировано снижение HbA1c $\leq 6,5\%$ ($p < 0,001$).

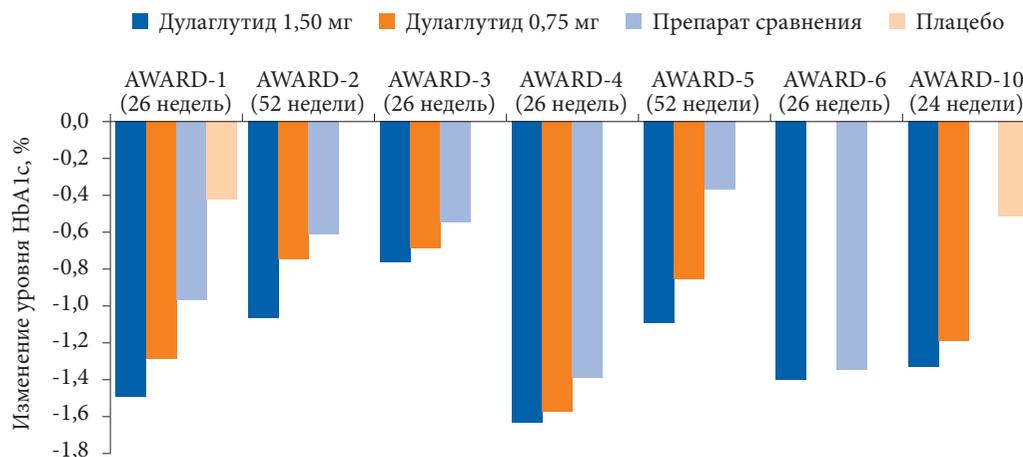


Рис. 3. Изменение уровня HbA1c от исходного в исследованиях AWARD 1–6, 10

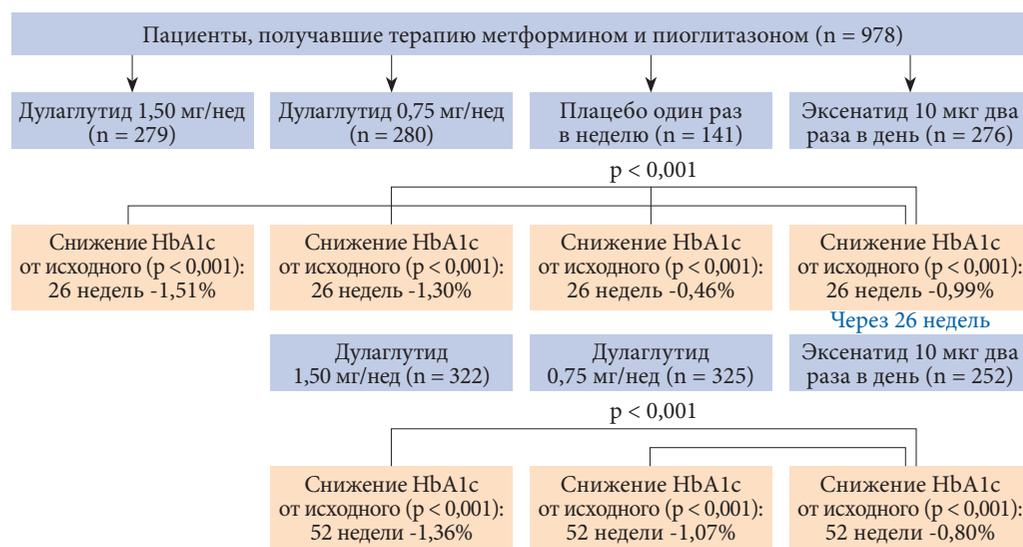


Рис. 4. Динамика уровня HbA1c в исследовании AWARD-1

На фоне терапии дулаглутидом и эксенатидом также зафиксировано достоверное уменьшение массы тела, гликемии натощак и постприандиальной гликемии. Однако дулаглутид в дозе 1,50 мг вызывал более значимое снижение постприандиальной гликемии, чем эксенатид ($p = 0,047$).

AWARD-2

AWARD-2 – открытое исследование не меньшей эффективности в параллельных группах, в котором оценивали эффективность и безопасность дулаглутида у пациентов с СД 2 типа, получавших комбинированную терапию метформин и глимепиридом [15].

В качестве препарата сравнения использовали инсулин гларгин. Продолжительность исследования составила 78 недель.

В исследовании было включено 807 пациентов, не достигших оптимального контроля гликемии (уровень HbA1c $\geq 7\%$ и $\leq 11\%$) при приеме одного, двух или трех пероральных сахароснижающих препаратов, одним из которых был метформин или производные сульфонилмочевины. Период до включения в исследование составил 12 недель. В течение первых двух-трех недель прием пероральных сахароснижающих препаратов был прекращен, начата терапия

метформин и глимепиридом с титрацией доз до > 1500 мг/сут для метформина и ≥ 4 мг/сут для глимепирида.

После включения в исследование пациенты были рандомизированы на три группы: дулаглутид 0,75 мг/нед, дулаглутид 1,50 мг/нед, инсулин гларгин ежедневно (рис. 5).

В группе комбинированной терапии с инсулином гларгин титрация доз последнего проводилась до достижения целевого значения глюкозы плазмы натощак $< 5,6$ ммоль/л.

К 52-й неделе наблюдения уровень HbA1c менее 7,0% отмечен у 53 и 37% пациентов, получавших дулаглутид 1,50 и 0,75 мг соответственно, а также у 31% применявших инсулин гларгин, уровень HbA1c $\leq 6,5\%$ – у 27, 23 и 14% на комбинированной терапии с дулаглутидом 1,50 мг, дулаглутидом 0,75 мг и инсулином гларгин соответственно.

К концу исследования (78-я неделя) HbA1c снизился до $\leq 6,5\%$ у 28 и 22% пациентов из групп дулаглутид 1,50 и 0,75 мг, у 17% – из группы инсулинотерапии ($p < 0,001$).

Согласно результатам, полученным на 52-й и 78-й неделе, дулаглутид в дозе 1,50 мг превосходил инсулин гларгин не только в отношении снижения HbA1c, но и массы тела. Так, масса тела в группе дулаглутид уменьшилась на 1,96 кг, в группе инсулинотерапии – увеличилась на 1,28 кг ($p < 0,001$).

AWARD-3

AWARD-3 – многоцентровое рандомизированное двойное слепое открытое исследование фазы III, проведенное в параллельных группах. В нем оценивалась монотерапия дулаглутидом в дозах 1,50 и 0,75 мг и метформин в дозах 1500–2000 мг/сут у пациентов на ранних стадиях СД 2 типа. Ранее эти больные находи-

лись на диетотерапии или получали один пероральный сахароснижающий препарат в дозе меньшей или равной 50% от максимальной рекомендованной [16].

За две недели до начала исследования прием всех пероральных сахароснижающих препаратов был прекращен.

В исследование было включено 807 пациентов старше 18 лет с уровнем HbA1c от 6,5 до 9,5%. Их рандомизировали на три группы: дулаглутид 0,75 мг/нед, дулаглутид 1,50 мг/нед, метформин 1500–2000 мг/сут (рис. 6).

В конце исследования уровень HbA1c в группах дулаглутид снизился более выраженно, чем в группе метформина. Доля достигших целевых показателей HbA1c ($< 7,0$ и $\leq 6,5\%$) также была больше в группах дулаглутид.

Снижение массы тела в группах дулаглутид 1,50 мг и метформина оказалось сопоставимым – -1,9 и -2,2 кг соответственно. В группе дулаглутид 0,75 мг эффект в отношении массы тела был достоверно меньше – -1,1 кг ($p < 0,05$ по сравнению с терапией метформин).

AWARD-4

AWARD-4 – открытое исследование фазы III продолжительностью 52 недели. В нем эффективность и безопасность дулаглутид (1,50 или 0,75 мг), вводимого один раз в неделю, сравнивали с таковыми базального инсулина гларгин. Оба вида терапии комбинировали с прандиальным инсулином лизпро с или без метформина [17]. В исследование было включено 884 пациента старше 18 лет, не достигших оптимального контроля гликемии (уровень HbA1c $\geq 7\%$ и $\leq 11\%$) на фоне инсулина лизпро с или без приема пероральных сахароснижающих препаратов.

Прием всех пероральных сахароснижающих препаратов прекращался до начала исследования за исключением метформина в минимальной дозе 1500 мг/сут. После включения в исследование пациенты были рандомизированы на три группы: дула-

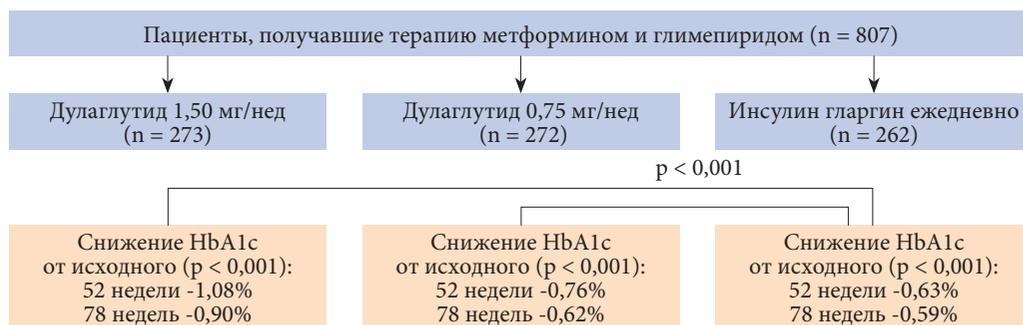


Рис. 5. Динамика уровня HbA1c в исследовании AWARD-2

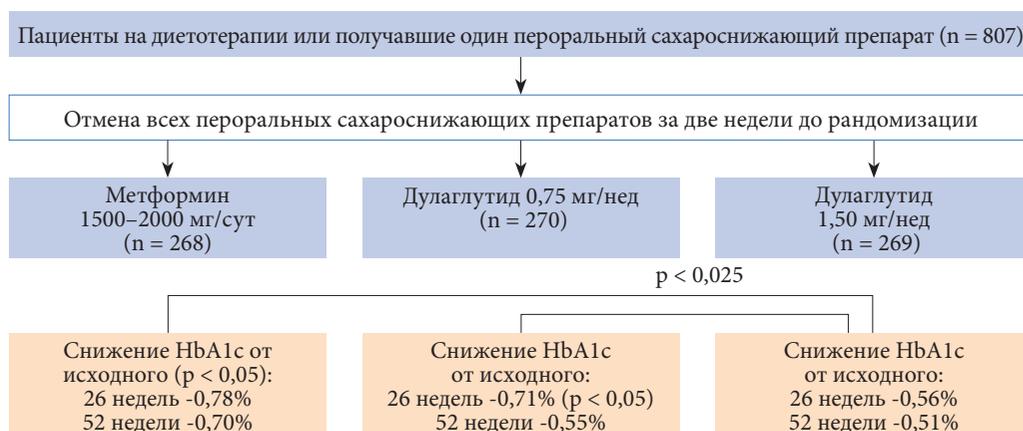


Рис. 6. Динамика уровня HbA1c в исследовании AWARD-3

глутид 0,75 мг/нед, дулаглутид 1,50 мг/нед, инсулин гларгин ежедневно (рис. 7).

К 26-й неделе наблюдения уровень HbA1c менее 7,0% был достигнут у 68 и 69% пациентов, получавших комбинированную терапию с дулаглутидом 1,50 и 0,75 мг, и у 57% больных на инсулинотерапии с метформином. К этому моменту времени HbA1c \leq 6,5% зафиксирован у 48, 43 и 38% пациентов из групп дулаглутид 1,50 мг, дулаглутид 0,75 мг и инсулина гларгин соответственно. К 52-й неделе исследования у 37% пациентов группы дулаглутид 1,50 мг, 35% – группы дулаглутид 0,75 мг и 30% – группы инсулина гларгин HbA1c снизился до 6,5% и менее. Анализ результатов 26-й и 52-й недели терапии показал, что дулаглутид в дозе 1,50 мг/нед превосходил инсулин гларгин не только в отношении снижения уровня HbA1c, но и массы тела. У пациентов на комбинированной терапии с дулаглутидом 1,50 мг масса тела уменьшилась на 0,35 кг. В группе инсулина гларгин наблюдалась противоположная тенденция – увеличение массы тела на 2,89 кг ($p < 0,001$).

AWARD-5

AWARD-5 – многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование продолжительностью 104 недели, в котором оценивали эффективность и безопасность дулаглутид 1,50 или 0,75 мг, вводимого один раз в неделю, ситаглиптин 100 мг и плацебо у пациентов с СД 2 типа с недостаточным контролем гликемии на терапии метформином (как в виде монотерапии, так и в комбинации с другим пероральными сахароснижающими препаратами) [18].

В исследование было включено 1098 пациентов старше 18 лет с ИМТ 25–40 кг/м² и уровнем HbA1c от 8,0 до 9,5%, не получавших терапии пероральными сахароснижающими препаратами, и уровнем HbA1c от 7,0 и до 9,5% на монотерапии метформином или в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами.

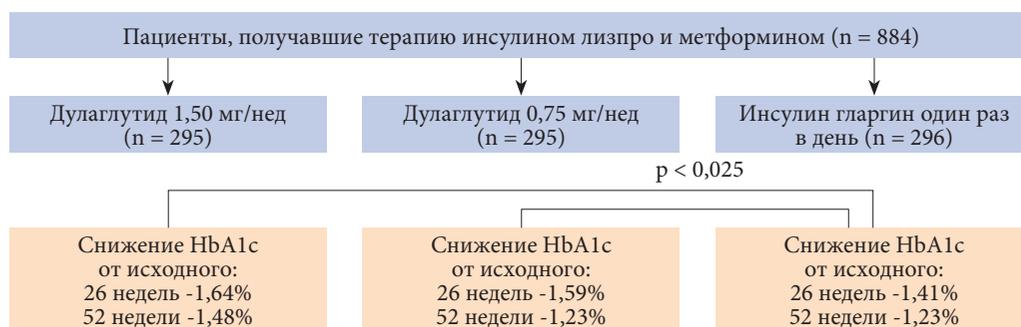


Рис. 7. Динамика уровня HbA1c в исследовании AWARD-4

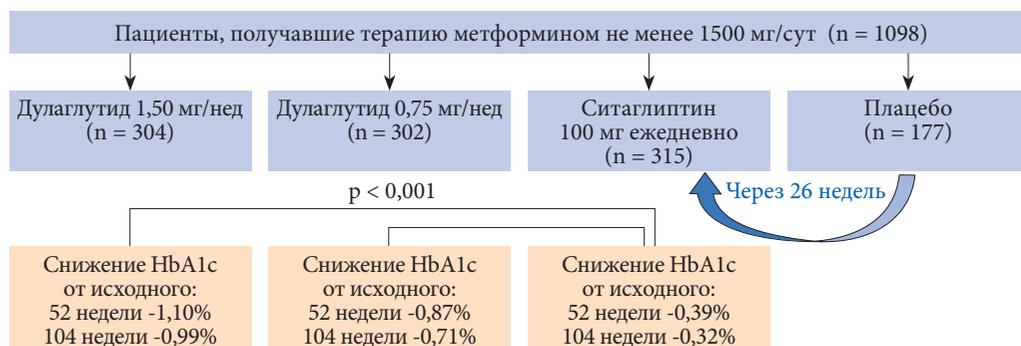


Рис. 8. Динамика уровня HbA1c в исследовании AWARD-5

Исследование состояло из вводного периода длительностью до 11 недель, в течение которых суточную дозу метформина титровали до \geq 1500 мг с отменой других пероральных сахароснижающих препаратов минимум за шесть недель до рандомизации.

После включения пациентов в исследование их рандомизировали на четыре группы: дулаглутид 0,75 мг/нед, дулаглутид 1,50 мг/нед, ситаглиптин 100 мг ежедневно и плацебо (рис. 8).

Пациентов группы плацебо через 26 недель переводили на терапию ситаглиптином в слепом режиме [19].

К 52-й неделе наблюдения уровень HbA1c менее 7,0% был достигнут у 58 и 49% пациентов групп дулаглутид 1,50 и 0,75 мг, у 33% пациентов группы ситаглиптина. Достоверное снижение HbA1c \leq 6,5% было выявлено у 42, 29 и 19% получавших комбинированную терапию метформином с дулаглутидом 1,50 мг, с дулаглутидом 0,75 мг и ситаглиптином соответственно ($p < 0,001$). Достигнутые

результаты по HbA1c \leq 6,5% сохранялись до конца исследования (до 104-й недели) у 39% пациентов из группы дулаглутид 1,50 мг, 24% – группы дулаглутид 0,75 мг и 14% больных группы ситаглиптина. Полученные результаты свидетельствовали о долгосрочной эффективности препарата дулаглутид.

На фоне терапии дулаглутидом выявлено более выраженное и достоверное снижение средней массы тела, чем на фоне применения ситаглиптина. Так, у получавших дулаглутид 1,50 мг масса тела уменьшилась на 2,88 кг, дулаглутид 0,75 мг – на 2,39 кг, ситаглиптин – на 1,75 кг.

AWARD-6

AWARD-6 – рандомизированное открытое исследование продолжительностью 26 недель, проведенное для доказательства не меньшей эффективности терапии дулаглутидом, вводимым один раз в неделю подкожно в дозе 1,5 мг, чем терапия лираглутидом, вводимым подкожно один раз в день

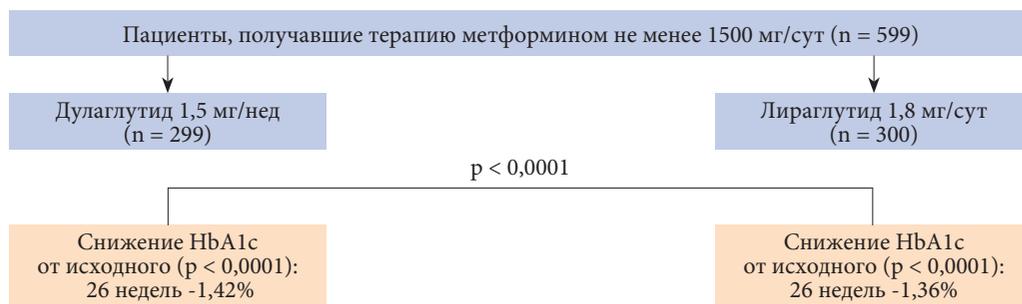


Рис. 9. Динамика уровня HbA1c в исследовании AWARD-6

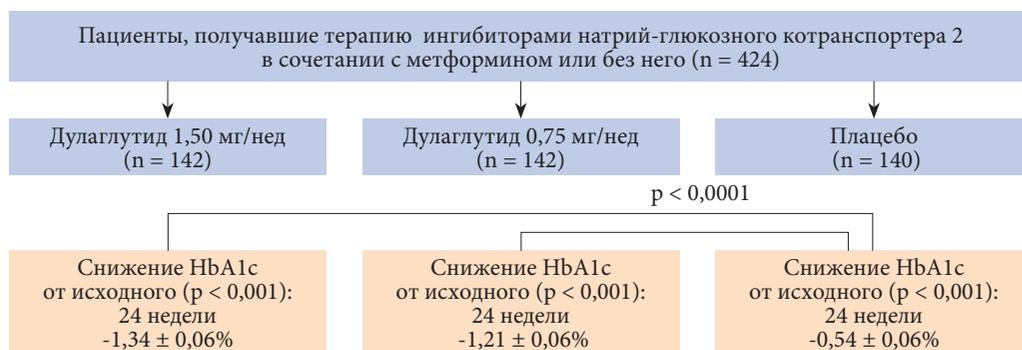


Рис. 10. Динамика уровня HbA1c в исследовании AWARD-10

в дозе 1,8 мг, у пациентов, которые не достигали оптимального гликемического контроля на фоне терапии метформином [20].

В исследование было включено 599 пациентов старше 18 лет. ИМТ – ≤ 45 кг/м², уровень HbA1c – от ≥ 7 до ≤ 10%.

Участников исследования рандомизировали на две группы: дулаглутид 1,5 мг/нед, лираглутид 1,8 мг/сут (рис. 9).

По истечении 26 недель зафиксировано сопоставимое снижение как глюкозы плазмы натощак (-1,8 ммоль/л в группе дулаглутида и -2,4 ммоль/л в группе лираглутида), так и постпрандиальной гликемии (-2,56 ммоль/л в группе дулаглутида и -2,43 ммоль/л в группе лираглутида). Количество пациентов, достигших целевых показателей HbA1c < 7,0 и ≤ 6,5%, было сопоставимым в двух группах. В обеих группах наблюдалось снижение массы тела. На терапии метформином с дулаглутидом таковая уменьшилась на 2,90 кг, с лираглутидом – на 3,61 кг (p < 0,0001).

AWARD-10

Одно из самых последних исследований по оценке эффективности и безопасности дулаглутида – исследование AWARD-10.

AWARD-10 – двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование фазы III продолжительностью 24 недели. В нем сравнивали дулаглутид в дозе 1,50 или 0,75 мг, вводимый один раз в неделю, с плацебо у пациентов, у которых терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 в сочетании с метформином (n = 403) или без него (n = 21) не обеспечивала достаточного контроля гликемии [21].

В исследование было включено 424 пациента с СД 2 типа старше 18 лет. ИМТ – ≤ 45 кг/м², уровень HbA1c – от ≥ 7,0 до ≤ 9,5%.

Больных рандомизировали на три группы: дулаглутид 0,75 мг/нед, дулаглутид 1,50 мг/нед, плацебо (рис. 10).

К 24-й неделе наблюдения уровень HbA1c менее 7,0% отмечен у 71 и 60% пациентов, получавших дулаглутид 1,50 и 0,75 мг, у 32% пациентов, получавших плацебо.

При этом уровень HbA1c ≤ 6,5% зафиксирован у 50, 38 и 14% больных соответственно (p < 0,0001).

К 24-й неделе среднее снижение массы тела относительно исходных значений в группе дулаглутида 1,50 мг было больше, чем в группе плацебо – -3,1 против -2,1 кг (p = 0,028). Значимых различий в изменении массы тела у пациентов, получавших дулаглутид в дозе 0,75 мг и плацебо, не отмечено.

Вданном исследовании также изучалось изменение концентрации глюкагона натощак. Применение дулаглутида в обеих дозах приводило к снижению секреции глюкагона – -2,1 пмоль/л в группе дулаглутида 1,50 мг и -1,5 пмоль/л в группе дулаглутида 0,75 мг (p < 0,001). Однако по сравнению с плацебо оно было более значительным в группе дулаглутида 1,50 мг (p < 0,05).

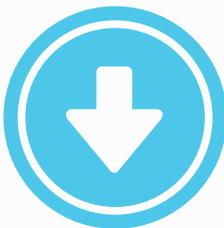
Наиболее частые нежелательные явления в программе клинических исследований AWARD были со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота, рвота и диарея. Они были преимущественно легкой или средней степени тяжести и носили временный характер.

Безопасность препарата в отношении гипогликемии также доказана в AWARD. Так, по безопасности применение дулаглутида сравнимо с использованием метформина, ситаглиптина, лираглутида, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 и более безопасно по сравнению с лечением базальным инсулином в составе разных схем терапии.

Заключение

Эффективность и безопасность дулаглутида были доказаны в программе клинических исследований AWARD как в монотерапии, так и в составе наиболее часто используемых комбинаций сахароснижающих препаратов. Преимуществом данного препарата является режим введения – один раз в неделю, что позволяет улучшить качество жизни пациентов. Терапия дулаглутидом сопровождается клинически значимым снижением массы тела. Кроме того, такое лечение характеризуется низким риском развития гипогликемических состояний. ☺

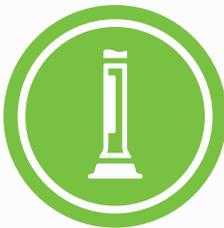
Трулисити – единственный агонист рецепторов ГПП-1, который сочетает в себе:



Значительное снижение **HbA1c** в прямых сравнительных исследованиях¹



Введение 1 раз в неделю¹



Уникальная шприц-ручка

Lilly

трулисити™
дулаглутид инъекция 1 раз в неделю

¹Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Трулисити

Регистрационный номер: ЛП-003682

Торговое название препарата: ТРУЛИСИТИ™

Международное (непатентованное) название: Дулаглутид

Показания к применению: препарат Трулисити™ показан у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа с целью улучшения гликемического контроля в виде: монотерапии, комбинированной терапии, в сочетании с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин.

Противопоказания: гиперчувствительность к активному или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; тяжелые нарушения функции почек; хроническая сердечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания; тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, в т.ч. тяжелый парез желудка; острый панкреатит; детский возраст до 18 лет. С осторожностью у пациентов, принимающих пероральные препараты, которые требуют быстрого всасывания в желудочно-кишечном тракте; у пациентов в возрасте 75 лет и старше. **Способ применения и дозы:** препарат Трулисити™ следует вводить подкожно в область живота, бедра или плеча. Препарат нельзя вводить внутривенно или внутримышечно. Препарат можно вводить в любое время суток вне зависимости от приема пищи. Монотерапия: рекомендуемая доза составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза составляет 1,5 мг 1 раз в неделю. У пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции или терминальной стадией почечной недостаточности применение дулаглутида не рекомендовано. Пациенты с нарушением функции печени: коррекция дозы не требуется. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях были реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. В целом, данные реакции были легкими или умеренными и временными по характеру. Приведенные ниже нежелательные реакции были выявлены в ходе оценки результатов клинических исследований II и III фазы; (очень часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$ - $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$; редко: $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$; очень редко: $< 1/10000$). Очень часто: гипогликемия* (при применении в сочетании с инсулином, метформином, глимегиридом или метформином и глимегиридом), тошнота, диарея, рвота†, боль в животе‡. Часто: гипогликемия* (при применении в качестве монотерапии или в сочетании с метформином плюс пиоглитазон), снижение аппетита, диспепсия, запор, метеоризм, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, отрыжка, слабость, синусовая тахикардия, атриовентрикулярная блокада (AVB) первой степени. Нечасто: гиперчувствительность, реакции в месте введения. Редко: острый панкреатит, анафилактическая реакция#, ангионевротический отек#. (#)Постмаркетинговый опыт применения. *Документированная симптоматическая гипогликемия с концентрацией глюкозы крови $\leq 3,9$ ммоль/л. † Только для дулаглутида в дозе 1,5 мг. Частота нежелательных реакций для дулаглутида в дозе 0,75 мг соответствует более низкой категории. Форма выпуска: раствор для подкожного введения 0,75 мг/0,5 мл или 1,5 мг/0,5 мл. По 0,5 мл раствора в шприце. Шприц встраивает в шприц-ручку. По 4 шприц-ручки в пачке картонной. Условия хранения: в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°С. Не замораживать. Не применять препарат, если он был заморожен. Приобретенный в аптеке препарат допускается хранить при температуре не выше 30°С в течение 14 дней. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности 2 года. Наименования и адреса производственных площадок Производства готовой лекарственной формы и первичная упаковка: «Эли Лилли энд Компани», США Эли Лилли энд Компани, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США Эли Лилли Италия С.П.А., Италия Виа Грамози, 731-733, 50019 – сто-Фьорентино (Флоренция), Италия Представительство в России: Московское Представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10 тел. +7 (495) 258-50-01 факс +7(495) 258-50-05

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

Литература

1. *International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS. 8th ed.* // www.idf.org/diabetesatlas.
2. *Mathers C.D., Loncar D.* Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.* 2006. Vol. 3. № 11. ID e442.
3. *Bayliss W., Starling E.* The mechanism of pancreatic secretion // *J. Physiol.* 1902. Vol. 28. № 5. P. 325–353.
4. ERNEST HENRY STARLING, C.M.G., M.D., F.R.S. // *Br. Med. J.* 1927. Vol. 1. № 3462. P. 900–906.
5. *Moore B.* On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane // *Biochem. J.* 1906. Vol. 1. № 1. P. 28–38.
6. *Elrick H., Stimmler L., Hlad C., Arai Y.* Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1964. Vol. 24. P. 1076–1082.
7. *Perley M.J., Kipnis D.M.* Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects // *J. Clin. Invest.* 1967. Vol. 46. № 12. P. 1954–1962.
8. *Garber A.* Glucagon-like peptide-1 – based therapies: new developments and emerging data // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. Suppl. 3. P. 22–35.
9. *Аметов А.С., Карпова Е.В.* Инкретиномиметики – новый этап в лечении сахарного диабета 2-го типа // *РМЖ.* 2010. Т. 18. № 23. С. 1410–1415.
10. *Garber A.J., Henry R., Ratner R. et al.* Monotherapy with liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, provides sustained reductions in A1c, FPG, and weight compared with glimepiride in type 2 diabetes: LEAD-3 mono 2-year results // *Diabetes.* 2009. Vol. 58. Suppl. 1. P. A42. Abstr. 162-OR.
11. *Kapitza C., Forst T., Coester H.V. et al.* Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. № 7. P. 642–649.
12. *Thompson A.M., Trujillo J.M.* Dulaglutide: the newest GLP-1 receptor agonist for the management of type 2 diabetes // *Ann. Pharmacother.* 2015. Vol. 49. № 3. P. 351–359.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата дулаглутид // www.rlsnet.ru/tn_index_id_90812.htm.
14. *Wysham C., Blevins T., Arakaki R. et al.* Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1) // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 8. P. 2159–2167.
15. *Giorgino F., Benroubi M., Sun J.H. et al.* Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2) // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 12. P. 2241–2249.
16. *Umpierrez G., Tofé Povedano S., Pérez Manghi F. et al.* Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3) // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 8. P. 2168–2176.
17. *Blonde L., Jendle J., Gross J. et al.* Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study // *Lancet.* 2015. Vol. 385. № 9982. P. 2057–2066.
18. *Weinstock R.S., Guerci B., Umpierrez G. et al.* Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with types 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 9. P. 849–858.
19. *Nauck M., Weinstock R.S., Umpierrez G.E. et al.* Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5) // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 8. P. 2149–2158.
20. *Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T. et al.* Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label phase 3, non-inferiority trial // *Lancet.* 2014. Vol. 384. № 9951. P. 1349–1357.
21. *Ludvik B., Frías J.P., Tinahones F.J. et al.* Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6. № 5. P. 370–381.

Dulaglutide – New in the Treatment of Type 2 Diabetes

N.E. Khachaturyan, L.V. Yegshatyan, PhD, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

Contact person: Nane E. Khachaturyan, nane18@yandex.ru

Type 2 diabetes is one of the most common non-infectious diseases. Therefore, it continues the search for antidiabetic drugs with adverse events minimal risk, such as hypoglycemia and weight gains. In 2006, new groups of hypoglycemic drugs appeared on the Russian market – dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists. Evaluation of clinical efficacy and safety in the form of mono- and combination therapy shows their additional benefits. The article presents the results of the AWARD program of international clinical research of glucagon-like peptide 1 agonist receptor – dulaglutide.

Key words: diabetes mellitus type 2, hyperglycemia, incretins, receptor agonists glucagon-like peptide 1, dulaglutide, AWARD



**MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**

X

M O S C O W

**14–16 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2019**

M O S K B A

Manage Pain
International Interdisciplinary
Conference

X Междисциплинарный
международный конгресс
Manage pain



**АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ**



Влияние инсулинорезистентности на развитие осложнений сахарного диабета 2 типа и пути коррекции в пожилом возрасте

Нарушение углеводного обмена многократно ухудшает прогноз и качество жизни пожилых пациентов. В связи с этим поиск эффективной и безопасной терапевтической тактики, позволяющей нормализовать уровень глюкозы в крови и снизить риск развития осложнений сахарного диабета у лиц данной возрастной группы, сохраняет свою актуальность.

Рассмотрению современных возможностей коррекции указанных нарушений, прежде всего инсулинорезистентности, был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании «Материя Медика» в рамках III Всероссийского конгресса по геронтологии и гериатрии (Москва, 16 мая 2019 г.).

Течение и исходы сахарного диабета 2 типа. Современный взгляд кардиолога и эндокринолога

Для более подробного освещения проблемы Сергей Руджирович ГИЛЯРЕВСКИЙ, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) (представлял позицию кардиолога), и Наталья Альбертовна ЧЕРНИКОВА, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии РМАНПО (выступала с точки зрения эндокринолога), выбрали форму интерактивной дискуссии.

Прежде всего С.Р. Гиляревский отметил, что в настоящее время распространенность сахарного диабета (СД) достигла огромных масштабов. Так, в 2017 г., по разным оценкам, в мире насчитывалось от 425 до 451 млн больных СД. В 2017 г. заболевание стало причиной 5 млн смертей. Общие расходы на лечение СД достигли 850 млрд долларов США¹. К 2045 г. число больных СД может

достичь 629–693 млн. Следует отметить, что у большого числа лиц СД диагностируется несвоевременно. Н.А. Черникова пояснила, что приведенные цифры подчеркивают важность своевременной диагностики не только СД, но и предиабета. Необходим своевременный скрининг гликемии и при предположении о наличии нарушения углеводного обмена направление пациентов на дополнительное обследование. По словам С.Р. Гиляревского, последствия нарушения углеводного обмена с возрастом становятся более тяжелыми. Установлено, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений среди лиц от 50 до 75 лет выше у страдающих СД. Так, если кумулятивный риск таковых у больных СД в возрасте 50 лет составляет 4%, в отсутствие СД – лишь 2%, у 60-летних – 11 и 6%, у 70-летних – 24 и 13% соответственно². В более пожилом возрасте различие между пациента-

ми с СД и без СД в отношении риска развития указанных осложнений увеличивается еще больше (рис. 1).

Поэтому врачи должны прикладывать максимум усилий для того, чтобы предотвратить развитие СД.

Н.А. Черникова обратила внимание аудитории на то, что СД 2 типа – сложнейшее гетерогенное заболевание. На сегодняшний день известно 11 патогенетических механизмов, к важнейшим из которых относят снижение функции и массы β -клеток поджелудочной железы, а также инсулинорезистентность³. Уменьшение функции и массы β -клеток поджелудочной железы приводит к снижению секреции инсулина. На фоне аутоиммунных форм диабета данный процесс может быть еще более выраженным⁴. К факторам риска развития СД 2 типа относятся избыточная масса тела или ожирение и низкая физическая активность. Данные факторы чаще всего связаны с развитием инсулинорезистентности.

В продолжение темы С.Р. Гиляревский отметил, что инсулин пред-

¹ Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 // Diabetes Res. Clin. Pract. 2018. Vol. 138. P. 271–281.

² Capodanno D., Angiolillo D.J. Aspirin for primary cardiovascular risk prevention and beyond in diabetes mellitus // Circulation. 2016. Vol. 134. № 20. P. 1579–1594.

³ Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 2. P. 179–186.

⁴ Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. Suppl. 1. P. S1–S2.



Сателлитный симпозиум компании «Материя Медика»

ставляет собой мощный анаболический гормон, который влияет на разные клетки организма. Он стимулирует захват глюкозы скелетными мышцами, способствует синтезу в них гликогена, подавляет образование глюкозы в печени и липолиз в адипоцитах⁵. При инсулинорезистентности в организме происходят сильные, а иногда и необратимые изменения, поскольку биологические эффекты инсулина снижаются. Феномен инсулинорезистентности обусловлен выраженным дефектом захвата глюкозы, который стимулирует инсулин, в большей степени в отношении синтеза гликогена, в меньшей – в отношении окисления глюкозы. При этом в разных тканях инсулинорезистентность проявляется по-разному – в зависимости от их физиологических и метаболических функций⁶. На начальных этапах нарушения углеводного обмена чувствительность тканей к инсулину снижается до 70%. Компенсаторно увеличивается секреция инсулина β-клетками. На стадии нарушения толерантности к глюкозе чувствительность тканей составляет уже 50% и остается низкой при СД 2 типа (таблица)⁷. Снижение секреции инсулина, нарастание инсулинорезистентности, повышение продукции глюкозы печенью обуславливают повышение как глюкозы плазмы натощак, так и постпрандиальной глюкозы. Хроническая гипергликемия и ее последствия приводят к развитию сосудистых осложнений СД 2 типа⁸. Установлена также связь между инсулинорезистентностью и развитием артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, дислипидемии, заболеваний крови. Все это в сочетании с нарушением метабо-



Д.м.н., профессор С.Р. Гиляревский



К.м.н. Н.А. Черникова

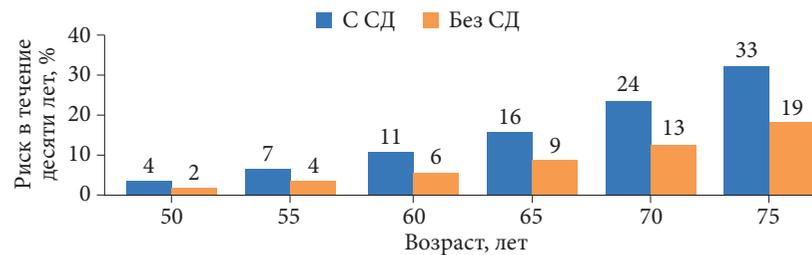


Рис. 1. Кумулятивный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в популяции с СД и без СД

Чувствительность к инсулину и секреция инсулина в норме и при различной степени нарушения углеводного обмена, %

Состояние углеводного обмена	Чувствительность к инсулину	Секреция инсулина
Нормогликемия	100	100
Начальные нарушения обмена глюкозы	70	150
Нарушение толерантности к глюкозе	50	70–100
СД 2 типа	30	50

лизма глюкозы приводит к дисфункции эндотелия и атеросклерозу⁹. По словам Н.А. Черниковой, при наличии у пациентов абдоминального ожирения следует рассчитать индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance – HOMA-IR). Это можно

сделать в лабораторных условиях либо с помощью калькуляторов, умножив значения гликемии натощак (ммоль/л) на концентрацию инсулина натощак (мкЕД/л) и разделив полученное число на 22,5¹⁰. Далее С.Р. Гиляревский затронул тему внутриклеточных механизмов

Эндокринология

⁵ Janus A., Szahidewicz-Krupska E., Mazur G., Doroszko A. Insulin resistance and endothelial dysfunction constitute a common therapeutic target in cardiometabolic disorders // Mediators Inflamm. 2016. Vol. 2016. ID 3634948.

⁶ Ormazabal V., Nair S., Elfeky O. et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease // Cardiovasc. Diabetol. 2018. Vol. 17. № 1. ID 122.

⁷ Beck-Nielsen H., Groop L.C. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus // J. Clin. Invest. 1994. Vol. 94. № 5. P. 1714–1721.

⁸ Cefalu W.T., Cannon C.P. Atlas of Cardiometabolic Risk, 2007.

⁹ Cefalu W.T. Insulin resistance: cellular and clinical concepts // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2001. Vol. 226. № 1. P. 13–26.

¹⁰ Boucher J., Kleinridders A., Kahn C.R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2014. Vol. 6. № 1. ID a009191.



передачи сигнала и влияние на них инсулинорезистентности. Установлено, что нарушение передачи сигналов может быть вызвано дефектом транспорта глюкозы или проблемой с инсулиновыми рецепторами.

«Чтобы решить данную проблему, требуется не только изменение образа жизни, но и фармакотерапия», – подчеркнула Н.А. Черникова.

Со своей стороны С.Р. Гиляревский добавил, что если функция транспортеров глюкозы нарушается, в том числе вследствие приема каких-либо препаратов, то мышцы не захватывают глюкозу. Как следствие, переизбыток глюкозы, гипергликемия и даже развитие СД⁸. «Несмотря на гетерогенность механизмов развития, в случае резистентности к инсулину требуется предпринимать попытки повысить эту чувствительность, повлиять и на инсулиновые рецепторы, и на белки-переносчики, в частности на глюкозный транспортер 4», – подчеркнула Н.А. Черникова.

Далее выступающие перешли к более подробному рассмотрению значения инсулинорезистентности для организма в целом, то есть системных эффектов инсулинорезистентности. Почему же кардиологи и терапевты придают такое важное значение инсулинорезистентности? «В том числе и потому, что при данном состоянии происходит накопление триглицеридов», – пояснил С.Р. Гиляревский.

При нарушении углеводного обмена отмечается патологическое изменение состава липидов крови. Помимо повышения уровня триглицеридов увеличивается концентрация мелких плотных частиц холестерина липопротеинов низкой плотности, которые отличаются высокой атерогенностью, и умень-

шение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности.

Инсулинорезистентность приводит к липотоксичности и другим метаболическим нарушениям, в частности изменению утилизации инсулина, что существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время установлена связь между инсулинорезистентностью и риском развития коронарной болезни сердца¹¹ и сердечной недостаточности¹²: у любого больного с сердечной недостаточностью развивается инсулинорезистентность, потому что клетки сердца плохо воспринимают сигналы инсулина.

Чем опасна неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) у пациентов с СД? Доказано, что существует связь между очаговым вариантом НАЖБП и риском развития фиброза печени, а также онкологических заболеваний. Кроме того, НАЖБП – это дополнительный фактор, усиливающий печеночную инсулинорезистентность. НАЖБП также обуславливает развитие сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве возможных механизмов рассматривают резистентность клеток печени к инсулину, накопление в ней свободных жирных кислот, повышенное образование глюкозы и снижение передачи сигналов инсулина.

В связи со сказанным выступающие еще раз подчеркнули важность своевременной диагностики и лечения нарушений углеводного обмена.

При подборе медикаментозной терапии лицам с инсулинорезистентностью необходимо учитывать не только риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и СД, кроме того, не все препараты эффек-

тивны в такой ситуации. Так, в исследовании NAVIGATOR установлено, что прием валсартана в дозе 160 мг/сут в течение пяти лет у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе снижал риск развития СД на 14%, однако не предотвращал развитие осложнений сердечно-сосудистых заболеваний¹³.

В 2016 г. был выполнен метаанализ трех крупных клинических исследований, в которых применяли ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) у больных СД 2 типа с целью снижения сердечно-сосудистого и почечного риска. Результаты анализа свидетельствуют о том, что применение ингибиторов НГЛТ-2 оказывало умеренное влияние на риск развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом¹⁴. В наибольшей степени преимущества препаратов, относящихся к этому классу, отмечались в отношении частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и прогрессирования болезни почек. Согласно результатам исследования LEADER, применение лираглутида у пациентов с СД 2 типа снижало риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний¹⁵. Для коррекции нарушений углеводного обмена у больных СД применяют тиазолидиндионы, которые повышают чувствительность клеток к инсулину за счет повышения экспрессии многих генов¹⁶. Однако их использование было ограничено после получения результатов исследования RECORD, в ходе которого выявлена связь между применением розиглитазона и риском переломов, задержки жидкости и развитием неблагоприятных исходов, обуслов-

¹¹ Zavaroni I., Bonini L., Gasparini P. et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited // *Metabolism*. 1999. Vol. 48. № 8. P. 989–994.

¹² Witteles R.M., Fowler M.B. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008. Vol. 51. № 2. P. 93–102.

¹³ NAVIGATOR Study Group, McMurray J.J., Holman R.R. et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med*. 2010. Vol. 362. № 16. P. 1477–1490.

¹⁴ Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials // *Lancet*. 2019. Vol. 393. № 10166. P. 31–39.

¹⁵ Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2016. Vol. 375. № 4. P. 311–322.

¹⁶ Мкртумян А.М. Тиазолидиндионы: действительно ли много шума из ничего? // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии*. 2008. № 1. С. 28–30.



Сателлитный симпозиум компании «Материя Медика»

ленных осложнениями сердечно-сосудистых заболеваний.

Эксперты также представили данные об эффективности и безопасности применения нового российского препарата Субетта, механизм действия которого заключается в стимулировании транспорта глюкозы за счет влияния на глюкозный транспортер 4¹⁷.

По словам Н.А. Черниковой, Субетта относится к препаратам-сенситайзерам, увеличивающим чувствительность клеток к инсулину. Добавление этого препарата к инсулину (10 нмоль) увеличивало стимулированный инсулином захват глюкозы на 43%.

С.Р. Гиляревский привел данные рандомизированного исследования, в котором в дополнение к стандартной противодиабетической терапии пациенты получали одну таблетку Субетты четыре раза в день или плацебо по такой же схеме. Установлено, что добавление Субетты к терапии СД 2 типа приводило к снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 0,54% (рис. 2)¹⁸.

При добавлении препарата к метформину частота нежелательных явлений

была сопоставима с таковой при применении плацебо и метформина.

В другом исследовании в группе комбинированной терапии Субеттой и метформином отмечали более выраженное снижение индекса НОМА-IR, чем в группе монотерапии метформином (рис. 3)¹⁹.

Сочетанное применение препарата Субетта и метформина сопровождалось синергизмом антигипергликемических эффектов, что обеспечивало статистически значимое снижение уровня глюкозы в крови²⁰.

В заключение С.Р. Гиляревский отметил, что и кардиологи, и терапевты, и эндокринологи проявляют интерес к препарату Субетта, механизм действия которого связан с сохранением функции транспортера глюкозы 4. Применение такого препарата в составе комбинированной терапии с метформином характеризовалось высокой эффективностью и безопасностью у больных СД 2 типа.

В свою очередь Н.А. Черникова подчеркнула, что основная задача эндокринологов, терапевтов и кардиологов, которые лечат больных СД 2 типа,

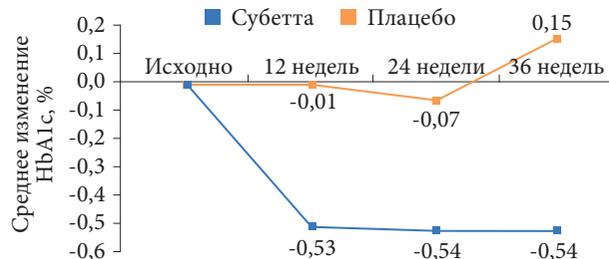


Рис. 2. Динамика HbA1c на фоне Субетты и плацебо у пациентов, получавших стандартную сахароснижающую терапию

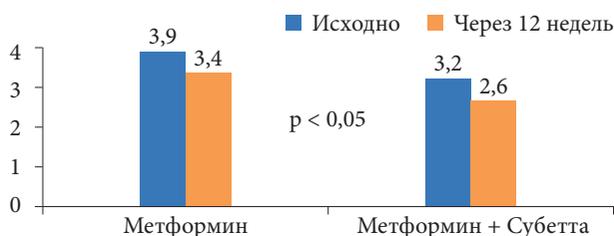


Рис. 3. Динамика значений НОМА-IR на фоне комбинированной терапии метформином и Субеттой и монотерапии метформином

состоит в назначении такой схемы лечения, которая способствовала бы поддержанию метаболического здоровья пациентов.

Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета у лиц пожилого возраста: особенности клиники, диагностики и лечения

В структуре заболеваемости СД на пожилых пациентов приходится примерно четверть случаев, и со временем их число будет только увеличиваться²¹. В частности, если в 2017 г. насчитывалось 98 млн больных в возрасте 65–79 лет, то в 2045 г. их количество может возрасти до 191 млн. Именно поэтому вопросы особенностей кли-

нических проявлений патологии, ее диагностики и лечения в данной популяции являются столь актуальными для врачей-эндокринологов и гериатров.

В своем выступлении Екатерина Наильевна ДУДИНСКАЯ, к.м.н., заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений Рос-



К.м.н.
Е.Н. Дудинская

¹⁷ Gorbunov E.A., Nicoll J., Myslivets A.A. et al. Subetta enhances sensitivity of human muscle cells to insulin // Bull. Exp. Biol. Med. 2015. Vol. 159. № 4. P. 454–456.

¹⁸ Мкртумян А.М., Егишян Л.В. Субетта – новый активатор рецептора инсулина // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 12–17.

¹⁹ Омилаенко Н.В., Воробьев С.В., Сафроненко А.В., Соболева С.Я. Влияние терапии, основанной на применении сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе, на функциональное состояние печени у больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени // Практическая медицина. 2015. № 7 (98). С. 110–114.

²⁰ Рогова Н.В., Куликова И.В., Стаценко В.И. и др. Сравнительная эффективность антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина у больных сахарным диабетом типа 2 // Вестник ВолгГМУ. 2011. № 1 (37). С. 26–28.

²¹ Saad M.A., Cardoso G.P., Martins W.A. et al. Prevalence of metabolic syndrome in elderly and agreement among four diagnostic criteria // Arq. Bras. Cardiol. 2014. Vol. 102. № 3. P. 263–269.



сийского геронтологического научно-клинического центра Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, сделала акцент на особенностях углеводного обмена у лиц пожилого возраста. Известно, что после 50 лет через каждые десять лет гликемия натощак повышается на 0,055 ммоль/л (1 мг%), постпрандиальная – на 0,5 ммоль/л (10 мг%). Поэтому большая часть пожилых пациентов имеет глюкозу натощак в границах нормы, а постпрандиальную – на уровне показателей, характерных для СД. Поскольку врачи ориентируются, как правило, на первый критерий, выявить патологию в данной популяции бывает сложно.

Причиной данного феномена является снижение чувствительности тканей к инсулину.

Существует множество причин повышения инсулинорезистентности в пожилом возрасте: уменьшение мышечной массы тела, снижение физической активности, высококалорийное питание вследствие его дешевизны, саркопеническое ожирение, повышение уровня свободных жирных кислот, снижение активности транспортеров глюкозы. С возрастом также снижается инкретиновый эффект, что связано с заболеваниями и возрастными атрофическими изменениями желудочно-кишечного тракта.

«Не случайно возраст признан одним из важнейших факторов нарушения углеводного обмена, а также развития сахарного диабета, поэтому после 45 лет даже в отсутствие

факторов риска каждые три года рекомендуется проводить скрининг на наличие данной патологии», – подчеркнула Е.Н. Дудинская.

К ассоциированным с возрастом состояниям относится и метаболический синдром²¹. Однако стоит учитывать, что метаболический синдром у пожилых имеет отличительные особенности. Его диагностика затруднена из-за отсутствия параметров (индекс массы тела, окружность талии, процентное содержание висцеральной жировой массы) и референсных значений, с помощью которых можно было бы оценить риск развития и прогноз ожирения в данной популяции.

Насколько опасна избыточная масса тела для данной категории пациентов?

Известно, что повышение индекса массы тела до 25,0–29,9 кг/м² в старшей возрастной группе связано с понижением риска смерти по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. Однако, несмотря на то что относительный риск смерти при повышении индекса массы тела у лиц 60 лет и старше уменьшается, абсолютный риск у лиц старше 75 лет увеличивается. Кроме того, увеличение индекса массы тела у пожилых ассоциируется с более высокой минеральной плотностью кости, как следствие, с меньшим риском развития остеопороза и перелома бедренной кости^{22, 23}. Именно поэтому гериатры рекомендуют снижать индекс массы тела не более 22–35 кг/м². Это позволит не только уменьшить риск смерти²⁴, но и

увеличить скелетную и мышечную массу, снизить риск переломов при падении, повысить выживаемость при гипотермии и голоде, обеспечит преимущества при проведении хирургических вмешательств. В то же время ожирение является основной причиной развития старческой астении, выживаемость таких пациентов гораздо ниже, чем пациентов без метаболического синдрома. Прогноз у этих больных зависит от времени дебюта ожирения: чем позже, тем выше вероятность того, что смерть наступит раньше возникновения его осложнений. По словам Е.Н. Дудинской, более опасным является вариабельность массы тела, а не ее стойкое повышение²².

Далее выступающая подробно рассмотрела влияние инсулинорезистентности на состояние организма. В настоящее время установлена прямая связь между старческой астенией, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом. Повышение резистентности к инсулину также приводит к развитию саркопении из-за ухудшения функции сосудов²⁵, в частности по причине быстрого старения.

В основе сосудистого старения лежит снижение длины теломера, обусловленное инсулинорезистентностью²⁶. У пациентов с инсулинорезистентностью и СД активность теломеразы гораздо ниже, чем у пациентов без резистентности к инсулину, то есть любое внешнее повреждение клетки не может быть полноценно восстановлено²⁷. Немаловажно и то, что при усугублении инсулиноре-

²² Stefan N., Kantartzis K., Machann J. et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans // Arch. Intern. Med. 2008. Vol. 168. № 15. P. 1609–1616.

²³ Karelis A.D., St-Pierre D.H., Conus F. et al. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. № 6. P. 2569–2575.

²⁴ Adams K.F., Schatzkin A., Harris T.B. et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. № 8. P. 763–778.

²⁵ Cleasby M.E., Jamieson P.M., Atherton P.J. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities // J. Endocrinol. 2016. Vol. 229. № 2. P. R67–81.

²⁶ Al-Attas O.S., Al-Daghri N.M., Alokail M.S. et al. Adiposity and insulin resistance correlate with telomere length in middle-aged Arabs: the influence of circulating adiponectin // Eur. J. Endocrinol. 2010. Vol. 163. № 4. P. 601–607.

²⁷ Strazhesko I., Tkacheva O., Boytsov S. et al. Association of insulin resistance, arterial stiffness and telomere length in adults free of cardiovascular diseases // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 8. ID e0136676.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Реклама

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



Субетта в комбинации с метформином способствует:

- повышению чувствительности тканей к инсулину (активирует рецептор инсулина, увеличивает захват глюкозы миоцитами) [1–3];
- улучшению контроля гликемии \downarrow HbA1c на 0,78% [2];
- повышению качества жизни в среднем на 40% [4].

Субетта – оригинальный лекарственный препарат, оказывает влияние на чувствительность соматических клеток к инсулину [1]

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛСР-007376/10.

2. Рогова Н.В., Куликова И.В., Стаценко В.И., Рязанова А.Ю., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Сравнительная эффективность антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина у больных сахарным диабетом типа 2. Вестник ВолГМУ. 2011;1(37): 26–8.

3. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Субетта – новый активатор инсулина // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 12–17. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-12-12-17.

4. Рогова Н.В., Куликова И.В., Стаценко В.И., Островская В.И. Влияние антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина на показатели качества жизни больных сахарным диабетом типа 2. Вестник ВолГМУ. 2011;2(38):46–8.

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»

127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9 | Тел./факс: 8 (495) 684 43 33

Информация для специалистов здравоохранения



www.materiamedica.ru

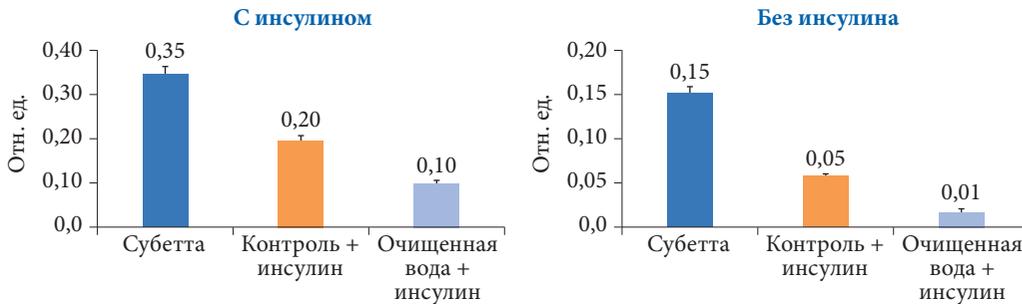


Рис. 4. Соотношение фосфорилированных форм к общим формам β -субъединицы инсулинового рецептора, экспрессируемых на мембранах адипоцитов человека

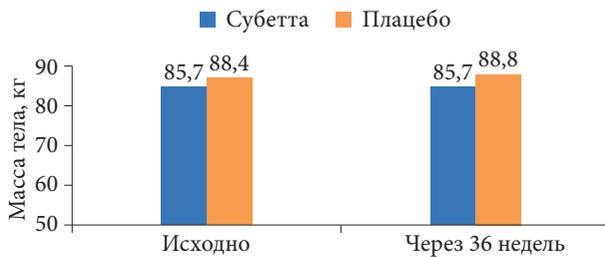


Рис. 5. Динамика массы тела у пациентов с СД 2 типа на фоне Субетты и плацебо

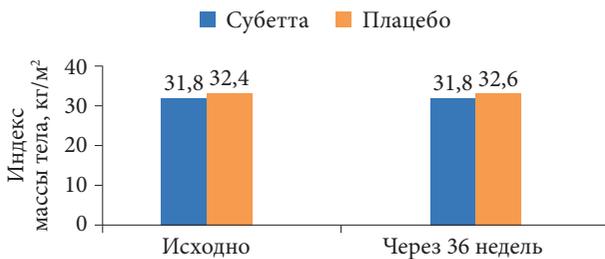


Рис. 6. Динамика индекса массы тела у пациентов с СД 2 типа на фоне Субетты и плацебо

зистентности ухудшается морфофункциональное состояние магистральных артерий, усиливаются процессы атеро- и атерioskлероза²⁸.

Обращаясь к вопросу коррекции инсулинорезистентности, Е.Н. Дудинская подчеркнула, что самое главное – изменение образа жизни. Прежде всего следует снизить калорийность пищи. Минимальное количество

потребляемых килокалорий для женщин должно составлять 1600, для мужчин – 1800. С учетом продуктов питания корректируется прием воды. Однако пожилые пациенты в день должны выпивать не менее 2 л жидкости, в том числе не менее 800 мл воды. Следует минимизировать потребление простых углеводов, а также удовлетворять высокую потребность в белке. Так, доля белка должна составлять 1,0–1,2 г/кг/сут, соотношение растительного и животного белка – 1:1. Лицам пожилого возраста рекомендуется употреблять препараты кальция (1000–1200 мг/сут) и витамин D (800–1000 мг/сут). Нецелесообразно рекомендовать им низкожировые продукты, ограничивать потребление животных жиров и сильно сокращать количество потребляемой соли, если на это нет прямых указаний кардиолога. Кроме того, в этом возрасте очень важно поддерживать физическую активность.

Первой линией терапии СД в данной популяции является метформин. Однако для управления заболеванием одним препаратом может быть недостаточно, поскольку с возрастом снижается количество рецепторов к инсулину на поверхности клеток и их чувствитель-

ность. В качестве дополнительной терапевтической опции к метформину у лиц пожилого возраста можно рассматривать препарат Субетта.

Субетта содержит в релиз-активной форме антитела к С-концевому фрагменту β -субъединицы рецептора инсулина²⁹. Препарат повышает активность рецепторов инсулина, усиливая их чувствительность к инсулину, и стимулирует метаболизм инсулинзависимой глюкозы, что позволяет достичь антигипергликемического эффекта без риска гипогликемии.

Кроме того, Субетта содержит в релиз-активной форме антитела к эндотелиальной NO-синтазе. За счет этого обеспечивается протективное воздействие на эндотелий, уменьшается реактивность и спазм сосудов, улучшается периферическая микроциркуляция³⁰.

Как было отмечено ранее, Субетта увеличивает количество активированных рецепторов инсулина (рис. 4)²⁹.

Препарат также способствует поддержанию стабильного веса у пациентов с СД 2 типа, не оказывая значимого влияния на индекс массы тела (рис. 5 и 6)³¹.

В исследованиях отмечалась высокая степень совместимости препарата Субетта с другими лекарственными средствами. Большинство (86,3%) пациентов принимали препараты для лечения сердечно-сосудистых осложнений СД. Нежелательных лекарственных взаимодействий выявлено не было³¹.

Завершая выступление, Е.Н. Дудинская подчеркнула, что самое важное – это не просто повлиять на какую-то патогенетическую точку, в данном случае на инсулинорезистентность, но сохранить функциональный статус пожилого человека. ☺

²⁸ Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Акашева Д.У. Роль инсулинорезистентности и ее коррекции в процессах сосудистого старения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. № 9 (2). С. 163–170.

²⁹ Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V. et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin // Nutr. Diabetes. 2015. Vol. 5. ID e169.

³⁰ Инструкция по медицинскому применению препарата ЛСР-007376/10.

³¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01868646?term=materia+medica+holding&draw=3&rank=16>.



17–19 октября 2019

ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ПРОДУКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И ТРАНСДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СИНТЕЗ

LONGEVITY-FORUM.RU

- Президент форума
академик РАН **Г.Т. Сухих**
- Сопредседатели организационного комитета:
Р.И. Жданов,
почетный член академии наук Республики Татарстан, д.х.н., профессор
О.Н. Ткачева,
директор Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО
«РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, д.м.н., профессор

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Факторы долголетия
- Механизмы старения
- Патофизиология старения и долголетия
- Питание долгожителей
- Физическая активность для долголетия
- Эпигенетики старения и долголетия
- Управление старением
- Возраст-ассоциированные заболевания
- Синдром старческой астении: профилактика, диагностика, ведение
- Лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей
- Онкогериятрия
- Сахарный диабет и другие метаболические нарушения у лиц старших возрастных групп
- Питание и саркопения
- Вопросы реабилитации в гериатрии
- Биомаркеры старения
- Микробиота кишечника и старение
- Лечение хронических неинфекционных заболеваний в пожилом и старческом возрасте
- Образование в области гериатрии для врачей, среднего медицинского персонала, специалистов по социальной работе

Организаторы



ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ



Russian Institute for
Advanced Studies

Технический
организатор

ЭКСПОКОН

По вопросам участия вы можете обращаться: **Шишкова Яна**
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 210
Моб.: +7 (929) 675-68-18
E-mail: thesis@longevity-forum.ru



Дефицит тестостерона у мужчин с сахарным диабетом с позиции интегративной медицины

Рассмотрению возможностей заместительной терапии тестостероном был посвящен симпозиум «Дефицит тестостерона у мужчин с сахарным диабетом с позиции интегративной медицины», организованный при поддержке компании Besins Healthcare RUS. Симпозиум состоялся в рамках VIII Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 23 мая 2019 г.). Председатель симпозиума Галина Афанасьевна МЕЛЬНИЧЕНКО, директор Института клинической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, академик Российской академии наук, д.м.н., профессор, предложила докладчикам и слушателям ответить на несколько вопросов: следует ли проводить скрининг гипогонадизма у всех мужчин с ожирением и сахарным диабетом? В случае выявления дефицита тестостерона надо ли его компенсировать? Изменяются ли сердечно-сосудистые и онкологические риски у мужчин с сахарным диабетом и гипогонадизмом при терапии тестостероном?



Д.м.н., профессор
А.М. Мкртыунян

Гипогонадизм у мужчин представляет собой комплекс клинических или гормональных изменений, которые возникают из-за дефицита половых гормонов. Патология обусловлена нарушением функции яичек и/или продукции гонадотропина гипофизом, а также прерыванием определенных звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи.

Бермудский треугольник: сахарный диабет, ожирение и дефицит тестостерона

По словам заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА, установившееся мнение о том, что высокий уровень тестостерона сохраняется у мужчин длительно и снижается лишь в пожилом возрасте, ошибочно. Достоверно известно, что уровень общего тестостерона у мужчин в общей популяции начинает снижаться после 30 лет на 1–2% в год. Это снижение происходит быстрее и более выражено у мужчин,

страдающих ожирением, сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом.

Сегодня широко известен тот факт, что одновременно со снижением уровня тестостерона увеличивается количество жировой ткани. При дефиците тестостерона под влиянием ароматазы избыточной жировой ткани увеличивается превращение андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены, которые подавляют секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона и лютеинизирующего гормона. Это приводит к еще большему снижению уровня тестостерона.

Таким образом, первым признаком снижения уровня тестостерона может стать прибавка массы тела, особенно при гиноидном типе распределения жировой ткани.



Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS

При этом, как отметил профессор А.М. Мкртумян, более точным показателем висцерального ожирения следует считать не столько повышение индекса массы тела, сколько увеличение окружности талии.

Ожирение в свою очередь является фактором риска развития сахарного диабета (СД) и атеросклероза. У половины мужчин, страдающих СД 2 типа, выявляется недостаток тестостерона.

Патофизиологическая связь между сахарным диабетом, ожирением и дефицитом тестостерона на сегодняшний день установлена и не вызывает сомнений.

Возрастной гипогонадизм диагностируется при наличии определенных жалоб и клинических признаков, а также при выявлении стойкого снижения уровня тестостерона. Частота симптомов возрастает по мере снижения уровня тестостерона.

Пороговым значением, позволяющим разграничить нормальное состояние и потенциальный дефицит тестостерона у мужчин с диабе-

том, следует считать 12,1 нмоль/л (для общего тестостерона сыворотки крови). При уровне общего тестостерона 8–12 нмоль/л целесообразно определить уровень глобулина, связывающего половые стероиды, с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона, нижняя граница которого составляет 243 пмоль/л.

Для лечения и профилактики развития осложнений гипогонадизма рекомендуется использовать препараты тестостерона. Заместительная терапия тестостероном у мужчин может способствовать не только усилению либидо и улучшению эректильной функции, но и снижению массы тела, уменьшению окружности талии, повышению мышечной массы, плотности костной ткани. Доказано, что восстановление уровня тестостерона у мужчин с возрастным гипогонадизмом, имеющих ожирение и нарушение гликемии натощак, приводило к улучшению соматических и метаболических показателей. В ряде исследований продемонстрировано

улучшение компенсации СД 2 типа на фоне терапии препаратами тестостерона, что подтверждалось снижением уровня гликированного гемоглобина и показателей инсулинорезистентности.

На фармацевтическом рынке препараты тестостерона представлены разными лекарственными формами. По мнению докладчика, идеальным вариантом заместительной терапии тестостероном является трансдермальное введение препарата.

Перед назначением препаратов тестостерона необходимо обследовать пациентов для исключения противопоказаний.

Завершая выступление, профессор А.М. Мкртумян констатировал, что наличие патофизиологической связи между диабетом, ожирением и дефицитом тестостерона делает особенно актуальным проведение скрининга гипогонадизма у всех мужчин с ожирением и сахарным диабетом, а в случае его выявления – назначение заместительной терапии препаратами тестостерона.

Синдром гипогонадизма у мужчин с диабетом: эпидемиология, клиническое значение, вопросы диагностики и безопасности терапии

Попытки использовать заместительную андрогенную терапию препаратами тестостерона у мужчин с СД обусловлены распространенностью гипогонадизма в данной популяции. Как отметил главный научный сотрудник отделения эндокринологии и урологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии), д.м.н. Роман Викторович РОЖИВАНОВ, если у мужчин среднего возраста без сопутствующей патологии гипогонадизм в среднем встречается в 6% случаев, при ожирении и некомпенсированном СД 2 типа – более чем в 50%. Согласно результатам

исследования Tromsø, практически у всех мужчин с окружностью талии более 102 см выявляется дефицит тестостерона¹.

Классическим вариантом считается первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм, который обусловлен изменениями в яичках. Вторичный (гипогонадотропный) ассоциируется с нарушением гонадотропин-продуцирующей функции гипофиза. Для мужчин с ожирением и диабетом характерен смешанный гипогонадизм, при котором нарушаются механизмы отрицательной обратной связи между выработкой тестостерона в яичках и гонадотропина в гипофизе.



Д.м.н.
Р.В. Роживанов

При клинической диагностике симптомов гипогонадизма рекомендуется ориентироваться на такие признаки, как снижение либидо и сексуальной активности, уменьшение числа утренних эрекций и адекватных эрекций. Клинические проявления следует

¹ Svartberg J., von Mühlen D., Sundsfjord J., Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study // Eur. J. Epidemiol. 2004. Vol. 19. № 7. P. 657–663.



подтверждать результатами лабораторных исследований.

Лабораторная диагностика гипогонадизма включает определение в крови уровня общего тестостерона, лютеинизирующего гормона, тиреотропного гормона и пролактина. Как уже отмечалось, пороговым значением для общего тестостерона в сыворотке крови считается 12,1 нмоль/л, при уровне от 8 до 12 нмоль/л следует определять уровень глобулина, связывающего половые стероиды, с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона, нижняя граница которого составляет 243 пмоль/л. Забор крови для определения уровня тестостерона следует производить натощак в утренние часы.

По словам докладчика, у всех мужчин с ожирением и диабетом необходимо определять уровень тестостерона в условиях амбулаторной практики.

Диета и коррекция образа жизни могут способствовать снижению массы тела и уровня гликированного гемоглобина, а также повышению уровня общего тестостерона. Учет этих факторов приобретает особую важность при лечении гипогонадизма, развившегося на фоне ожирения у молодых мужчин, для которых актуально сохранение репродуктивной функции и которым назначение андрогенной терапии нежелательно из-за подавления сперматогенеза.

В настоящее время выбор препаратов тестостерона достаточно богатый. Они различаются по способу введения и фармакокинетическим особенностям. Для инициации заместительной терапии тестостероном, особенно у пожилых пациентов с СД и сопутствующими заболеваниями, следует отдавать предпочтение препаратам короткого действия, из которых наиболее изученным

На фоне заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом и ожирением отмечалось устойчивое снижение массы тела на 12% и окружности талии на 6 см. В исследовании TIMES терапия короткодействующим тестостероном в виде трансдермального геля оказывала положительный эффект на инсулинорезистентность и дислипидемию у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом

является трансдермальный препарат Андрогель®.

Препарат Андрогель® отличается от инъекционных препаратов равновесной концентрацией тестостерона. Установлено, что после нанесения Андрогеля на кожу средняя концентрация тестостерона достигает нижней границы в течение 30 минут, удерживается в пределах нормальных значений в течение интервалов между нанесениями и после отмены возвращается к исходному уровню через 24–48 часов².

Таким образом, короткодействующий трансдермальный Андрогель® позволяет сохранить циркадный физиологический ритм секреции тестостерона и тем самым свести к минимуму риск подавления гонадотропной функции гипофиза и сперматогенеза.

Противопоказаниями к проведению андрогенной терапии препаратами тестостерона являются рак предстательной железы, рак грудной железы, тяжелая форма ночного апноэ (для инъекционных препаратов), необходимость реабилитации репродуктивной функции, гематокрит больше 54%, тяжелая хроническая сердечно-сосудистая недостаточность.

Важно отметить, что пожилой возраст не является противопоказанием к началу терапии препара-

тами тестостерона, лечение может проводиться пожизненно.

Доказано, что на фоне заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом и ожирением отмечалось устойчивое снижение массы тела на 12% и окружности талии на 6 см. В исследовании TIMES терапия короткодействующим тестостероном в виде трансдермального геля оказывала положительный эффект на инсулинорезистентность и дислипидемию у пациентов с метаболическим синдромом и СД³. Метаанализ пяти исследований показал, что заместительная терапия тестостероном может улучшать показатели гликемического контроля и снижать уровни триглицеридов у мужчин с гипогонадизмом и СД 2 типа.

Назначать заместительную терапию тестостероном следует с учетом факторов риска и противопоказаний, в дальнейшем необходим мониторинг эффективности и безопасности терапии. Контрольное обследование пациентов осуществляется каждые три месяца в течение первого года, далее – ежегодно. Рекомендуется осуществлять контроль уровня тестостерона, показателей гематокрита/гемоглобина, уровня простатического специфического антигена, а также проводить пальцевое ректальное исследование.

² Swerdloff R.S., Wang C., Cunningham G. et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 12. P. 4500–4510.

³ Cai X., Tian Y., Wu T. et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Asian J. Androl. 2014. Vol. 16. № 1. P. 146–152.



Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS

Таким образом, результаты клинических исследований и данные рутинной практики свидетельствуют о хорошей эффективности тестостерона как при нарушениях половой функции, так и при других соматических рас-

стройствах, обусловленных гипогонадизмом. У мужчин при коррекции гипогонадизма снижается не только жировая масса, но и другие проявления метаболического синдрома. При этом терапия не приводит к развитию

тяжелых побочных эффектов. Безусловно, в случае выявления дефицита тестостерона его стоит компенсировать, сочетая тестостерон-заместительную терапию со стандартной терапией ожирения.

Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета у мужчин с дефицитом тестостерона

Заведующий отделом кардиологии и сосудистой хирургии НМИЦ эндокринологии, член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор Виктор Юрьевич КАЛАШНИКОВ рассмотрел роль дефицита тестостерона в развитии сердечно-сосудистых событий и способность заместительной терапии тестостероном влиять на сердечно-сосудистые исходы. Прежде всего выступающий отметил, что уже не вызывает сомнений тот факт, что низкий уровень тестостерона определяет негативный прогноз.

В ряде исследований с длительным периодом наблюдения показано, что у больных диабетом с дефицитом тестостерона увеличивается самый важный показатель – смертность. При этом даже дополнительная коррекция уровня гликемии, липидов, эстрадиола, образа жизни существенно не снижает риск летального исхода.

Дефицит уровня тестостерона может быть как причиной, так и следствием негативного прогноза. «Если это причина, то его необходимо устранить. Если это следствие, то его коррекция для

улучшения прогноза неправильна», – уточнил В.Ю. Калашников. В рекомендациях Эндокринологического общества США 2018 г. указано, что не было достаточно крупных и продолжительных рандомизированных клинических исследований, которые позволили бы окончательно определить эффект заместительной терапии тестостероном на неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. В то же время не получено данных, убедительно доказавших повышение сердечно-сосудистого риска на фоне заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом⁴.

Тем не менее появляется все больше исследований, результаты которых свидетельствуют о положительном влиянии заместительной терапии тестостероном на состояние органов и систем. Так, метаанализ, проведенный в 2011 г., продемонстрировал, что на фоне длительной терапии препаратами тестостерона увеличивалась мышечная и безжировая масса, снижалась жировая масса и окружность талии, возрастала переносимость физических нагрузок и минеральная плотность костной ткани⁵.



Д.м.н., профессор
В.Ю. Калашников

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании установлено, что применение трансдермального тестостерона в низких дозах улучшало ишемический порог у мужчин со стабильной стенокардией⁶. Результаты когортного исследования, включавшего более 76 тыс. пациентов, продемонстрировали, что нормализация уровня тестостерона на фоне заместительной терапии тестостероном сопровождалась уменьшением частоты развития фибрилляции предсердий⁷. Еще в одном исследовании длительностью 14 лет показано, что нормализация уровня тестостерона ассоциировалась с уменьшением частоты инфаркта миокарда и смерти у мужчин⁸.

⁴ Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R. et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 103. № 5. P. 1715–1744.

⁵ Saad F., Aversa A., Isidori A.M. et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved // Eur. J. Endocrinol. 2011. Vol. 165. № 5. P. 675–685.

⁶ English K.M., Steeds R.P., Jones T.H. et al. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Circulation. 2000. Vol. 102. № 16. P. 1906–1911.

⁷ Sharma R., Oni O.A., Gupta K. et al. Normalization of testosterone levels after testosterone replacement therapy is associated with decreased incidence of atrial fibrillation // J. Am. Heart Assoc. 2017. Vol. 6. № 5. ID e004880.

⁸ Sharma R., Oni O.A., Gupta K. et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. № 40. P. 2706–2715.



Между тем существуют работы, демонстрирующие определенную настороженность в отношении возможного повышения сердечно-сосудистого риска у больных, получавших заместительную терапию тестостероном. Поэтому в 2014 г. эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов опубликовали отдельное мнение о применении заместительной терапии тестостероном у мужчин с первичным и вторичным гипогонадизмом, развившимся вследствие определенных состояний.

В свою очередь эксперты Европейского медицинского агентства сделали заключение об отсутствии убедительных данных в отношении повышения сердечно-сосудистых заболеваний на фоне терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом. Одновременно рекомендовано осуществлять мониторинг уровня тестостерона, оценивать уровень гемоглобина и гематокрита, печеночных трансаминаз, с осторожностью относиться к назначению заместительной терапии тестостероном больным с выраженной почечной недостаточностью, а также печеночной и сердечной недостаточностью.

В российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению дефицита тестостерона у мужчин с гипогонадизмом и сахарным диабетом указано, что пациенты из группы сердечно-сосудистого риска должны обследоваться особенно тщательно в первые три месяца от начала лечения.

Поскольку нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы чаще встречаются у лиц с множественными сопутствующими заболеваниями и ограниченной физической активностью, при назначении лечения пациентам пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями

Поскольку нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы чаще встречаются у лиц с множественными сопутствующими заболеваниями и ограниченной физической активностью, при назначении лечения пациентам пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями следует делать выбор в пользу короткодействующих препаратов тестостерона

ми следует делать выбор в пользу короткодействующих препаратов тестостерона.

Было проведено масштабное исследование сердечно-сосудистой безопасности разных лекарственных форм тестостерона⁹. В исследование были включены более 544 тыс. мужчин, получавших терапию тестостероном (инъекции, пачи, гель). В течение одного года у них оценивалась вероятность развития инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта, госпитализации, смерти, венозной тромбозболии. Использование инъекционных форм препаратов ассоциировалось с большей частотой сердечно-сосудистых событий по сравнению с применением трансдермальной заместительной терапии тестостероном.

Завершая выступление, профессор В.Ю. Калашников сформулировал следующие выводы:

- заместительная терапия тестостероном у мужчин с клиникой гипогонадизма может иметь преимущества в виде улучшения сексуальной функции, самочувствия, увеличения мышечной массы, силы, плотности костей;
- данные о повышенном риске развития сердечно-сосудистых событий на фоне терапии тестостероном отсутствуют;
- к назначению препаратов тестостерона больным с постинфарктным кардиосклерозом, сердечной недостаточностью, а также мужчинам старше 65 лет следует относиться с осторожностью;
- особое внимание надо уделять состоянию больного в течение первого года терапии.

Заключение

Состоявшаяся вслед за выступлениями экспертов дискуссия показала большую заинтересованность участников симпозиума в обсуждаемой проблеме.

Подводя итоги, председатель симпозиума Г.А. Мельниченко констатировала, что тестостерон-заместительная терапия приводит к положительным эффектам, что в конечном итоге позволяет повысить качество жизни пациентов. Однако к назначению замести-

тельной терапии тестостероном следует подходить взвешенно – с учетом оценки соотношения «польза/риск». Существенную помощь в этом могут оказать национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона у мужчин с сахарным диабетом. «И помните, мы не лечим один симптом, одну проблему, мы интегративно подходим к пациенту», – подчеркнула Г.А. Мельниченко в заключение. ❁

⁹ Layton J.B., Meier C.R., Sharpless J.L. Comparative safety of testosterone dosage forms // JAMA Intern. Med. 2015. Vol. 175. № 7. P. 1187–1196.



Андрогель®

тестостерон 50 мг

Контролируемая терапия дефицита тестостерона



АНДРОГЕЛЬ®. Краткая инструкция по медицинскому применению

Лекарственная форма: гель для наружного применения. **Активное вещество:** Тестостерон 50 мг. **Показания:** Заместительная терапия при недостаточности эндогенного тестостерона. **Противопоказания:** карцинома грудной железы, рак предстательной железы или подозрение на их наличие; при имеющейся гиперчувствительности к тестостерону или к другим компонентам препарата. Опыт применения препарата Андрогель® у женщин и детей отсутствует. **Способ применения и дозы:** рекомендованная доза составляет 5 г геля (т.е. 50 мг тестостерона), применяемого 1 раз в день. Гель наносится на чистую, сухую, неповрежденную кожу плеч, надплечий и/или живота. **Регистрационное удостоверение:** № ЛС-000869. Полная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения АНДРОГЕЛЬ®

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

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Всесторонний контроль сахарного диабета 2 типа: сложная задача – простое решение

Необходимость длительного применения противодиабетических препаратов определяет высокую значимость не только их эффективности, но и безопасности в долгосрочной перспективе. Рассмотрению наиболее оптимальной терапевтической тактики, позволяющей снизить риск развития осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании AstraZeneca в рамках VIII Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 23 мая 2019 г.). Симпозиум прошел под председательством главного внештатного эндокринолога Москвы, главного врача эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Михаила Борисовича АНЦИФЕРОВА.



Д.м.н., профессор
Т.Ю. Демидова

Клинические подходы к лечению сахарного диабета 2 типа: базовые принципы и прогресс

университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор Татьяна Юльевна ДЕМИДОВА. Кроме того, диагностика СД нередко запаздывает – более половины не знают о наличии заболевания, что дает основание предположить у них высокую вероятность развития множественных осложнений уже на момент постановки диагноза. Контроль гликемии ассоциируется со снижением риска развития осложнений СД, что демонстрируют результаты целого ряда классических исследований – UGDP, UKPDS, VADT, ACCORD, ADVANCE. Особого внимания, по словам докладчика, заслуживают данные проспективного исследования UKPDS, в котором были продемонстрированы преимущества интенсивного контроля гликемии в отношении профилактики осложнений диабета. Доказано, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% уменьшает риск развития инфаркта миокарда на 16%, микрососудистых осложнений – на 25%, любых осложнений, связан-

ных с диабетом, – на 12%¹. «На протяжении многих десятилетий концепция „уровень гликемии: чем ниже, тем лучше“ стала вектором для размышлений о том, что надо для пациента с диабетом», – уточнила профессор Т.Ю. Демидова. С 1970 по 2000 г. стратегия лечения СД 2 типа включала в себя несколько шагов. Соблюдение диеты и повышение физической активности, что было направлено на борьбу с инсулинорезистентностью, затем применение производных сульфонилмочевины в качестве препаратов первой линии, метформина у страдающих ожирением, инсулина. Расширение знаний о патогенезе СД 2 типа привело не только к разработке новых препаратов, но и совершенствованию лечебных алгоритмов. В 2005 г. впервые были опубликованы российские алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД 2 типа, которые впоследствии неоднократно обновлялись. В них в качестве препарата первой линии указан

Сахарный диабет (СД) 2 типа остается одной из глобальных медико-социальных проблем, поскольку его распространенность неуклонно возрастает. Так, согласно данным экспертов Международной федерации диабета, в мире насчитывается порядка 425 млн пациентов с СД 2 типа. «В России таких больных более 4 млн, при этом почти 20% населения находятся в стадии предиабета», – подчеркнула в начале выступления заведующая кафедрой эндокринологии Российского национального исследовательского медицинского

¹ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.



Сателлитный симпозиум компании AstraZeneca

метформин. Пошаговое, эмпирическое лечение сменилось более актуальным многофакторным подходом. Противодиабетическая стратегия подвергалась систематизации. «Были расставлены новые акценты – фокус на время, что подразумевает раннюю интенсификацию лечения, и фокус на безопасность, что предполагает минимизацию риска гипогликемий», – пояснила докладчик.

С 2008 г. стало обязательным подтверждение сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов. В связи этим были проведены три крупных международных исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2): в 2015 г. исследование EMPA-REG OUTCOME, в 2017 г. программа CANVAS, в 2019 г. исследование DECLARE-TIMI. Их результаты доказали протективные эффекты эмпаглифлозина, канаглифлозина и дапаглифлозина в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы. «Теперь мы можем говорить об органопротекции. Получается, что на основании достижений в области защиты органов-мишеней мы выходим уже на преферентную персонализированную терапию», – констатировала профессор Т.Ю. Демидова.

По мнению выступающей, именно дапаглифлозин стал своеобразным двигателем довольно быстрого и прогрессивного изменения взглядов на алгоритмы ведения пациентов с СД 2 типа.

Дапаглифлозин был зарегистрирован в России в 2014 г. Пятилетний опыт клинического применения

свидетельствует о его эффективности в снижении HbA1c, массы тела, артериального давления (АД). Хороший профиль безопасности, прежде всего в отношении риска гипогликемий и сердечно-сосудистых рисков, подтвержден в ряде рандомизированных клинических исследований²⁻⁴. Поэтому дапаглифлозин (Форсига) стал первым представителем ингибиторов НГЛТ-2, включенным в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Его применение возможно на всех этапах СД 2 типа.

В обновленных алгоритмах Российской ассоциации эндокринологов 2017 г. помимо своевременной интенсификации лечения и минимизации риска гипогликемий особое внимание уделяется персонализированному подходу к выбору целей терапии и сахароснижающих препаратов, раннему старту интенсивной терапии, в том числе с использованием рациональных комбинаций препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни. По мнению профессора Т.Ю. Демидовой, это закономерно, поскольку у каждого пациента с диабетом отмечаются не только метаболические проблемы, глюкозотоксичность, но и параллельно развивающаяся патологическая картина на уровне миокарда, почек и т.д.

Безусловно, дапаглифлозин и другие ингибиторы НГЛТ-2 стали новым инструментом в лечении кардиоренометаболического синдрома. Они имеют несколько ключевых эффектов: снижают уровень глюкозы в крови, массу тела, АД, улучшают функцию бе-

та-клеток поджелудочной железы, являются кардио- и нефропротекторами⁵.

Результаты исследования DECLARE стали причиной обновления руководства по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний Американского колледжа кардиологии и Американской кардиологической ассоциации 2019 г. Согласно данному документу, ингибиторы НГЛТ-2 или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) целесообразно назначать для улучшения гликемического контроля и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа и дополнительными факторами риска развития атеросклеротических заболеваний⁶.

В российских рекомендациях 2019 г. указано, что выбирать терапию следует исходя из целевого уровня HbA1c и ведущей сочетанной патологии. Поэтому приоритетное место у больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми факторами риска в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний отводится ингибиторам НГЛТ-2.

В настоящее время в рамках программы DapaCare проводятся исследования дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Запущена также серия механических исследований DapaMech, в которых оценивается влияние дапаглифлозина в дозе 10 мг. Предполагается, что результаты исследований дадут дополнительное понимание механизмов сердечно-сосудистых эффектов данного ингибитора НГЛТ-2.

² Del Prato S., Nauck M., Durán-García S. et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 6. P. 581–590.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1.2. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014.

⁴ Sonesson C., Johansson P.A., Johansson E., Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis // *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. Vol. 15. ID 37.

⁵ Škrčić M., Cherney D.Z. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015. Vol. 24. № 1. P. 96–103.

⁶ Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. ID S0735-1097(19)33877-X.

**Сложен ли выбор сахароснижающей терапии в современных условиях?**

Для того чтобы более детально обсудить, как и когда лучше назначать современные препараты, Ашот Мусаевич МКРТУМЯН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета и факультета дополнительного профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, и Нина Александровна ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, выбрали для выступления форму научной дискуссии. Профессор А.М. Мкртумян сделал акцент на значении глюкоцентрического подхода при лечении СД 2 типа, отметив, что в основе многих нарушений, происходящих у пациентов с диабетом, лежит гипергликемия. Именно хроническая гипергликемия является основной причиной развития целого ряда микро- и макрососудистых осложнений, многие из которых с течением времени становятся виновниками летального исхода. Так, согласно данным регистра сахарного диабета за 2017 г., среди причин смерти больных СД 2 типа пальму первенства удерживает хроническая сердечная недостаточность (28,6%). «Борясь с гипергликемией, снижая уровень глюкозы в крови, мы предотвращаем развитие осложнений и сердечно-сосудистых исходов», – подчеркнул докладчик.

Профессор Н.А. Петунина согласилась с позицией А.М. Мкртумяна в этом вопросе, уточнив, что значимость раннего и жесткого гликемического контроля в снижении риска развития осложнений была доказана в хрестоматийном исследовании UKPDS¹. Важно и то, что эффект гликемического наследия в виде снижения связанной с диабетом смертности на 9%, микрососудистых осложнений – на 24%, инфаркта миокарда – на 15% сохранялся и через десять лет после окончания исследования.

Кроме того, проведенный поэтапный отбор основных факторов риска для 280 случаев ишемической болезни сердца у 2683 пациентов показал, что помимо повышенного уровня HbA1c к таковым следует отнести дислипидемию, повышенное АД, курение, возраст и пол¹.

Общеизвестно, что подавляющее большинство (65–85%) больных СД 2 типа имеют повышенный уровень холестерина в крови и АД, а также избыточную массу тела. Это обуславливает актуальность использования сахароснижающих препаратов, обеспечивающих многофакторное управление заболеванием. Именно к таким препаратам относятся ингибиторы НГЛТ-2, первым представителем которых является дапаглифлозин. Преимущество дапаглифлозина заключается в значимом снижении уровня гликированного гемоглобина, артериального давления и индекса массы тела.

Согласно результатам исследований, добавление дапаглифлозина к метформину способствовало бо-

лее длительному удержанию гликемического контроля по сравнению с использованием комбинации метформина и глипизида. При этом разница в эффекте сохранялась в течение четырех лет наблюдения. Не менее важные результаты получены в отношении динамики массы тела. Через четыре года различия между группами составило 3,65 кг в пользу дапаглифлозина^{2,7}. Кроме того, по мнению профессора Н.А. Петуниной, с позиций современного понимания причин развития сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа не менее значим такой параметр, как вариабельность гликемии. В связи с этим немаловажными являются данные, продемонстрировавшие, что терапия дапаглифлозином снижает вариабельность гликемии⁸.

По словам профессора А.М. Мкртумяна, возможно, наступает время, когда не уровень HbA1c, а вариабельность гликемии будет рассматриваться в качестве маркера оценки качества лечения.

Частота гипогликемий – один из основных параметров безопасности терапии. В ряде исследований J. Wan и соавт. (2016) по оценке применения дапаглифлозина в месяц Рамадан⁹, установлено, что добавление дапаглифлозина к метформину характеризовалось низким риском гипогликемий. Так, в группе дапаглифлозина риск гликемии снизился на 76% по сравнению с группой производных сульфонилмочевины⁹.

Основные классы пероральных сахароснижающих препаратов, такие как метформин, производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), ингибиторы НГЛТ-2, эффективно

⁷ Nauck M.A., Del Prato S., Meier J.J. et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2015–2022.

⁸ Li F.F., Gao G., Li Q. et al. Influence of dapagliflozin on glycemic variations in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus // *J. Diabetes Res*. 2016. Vol. 2016. ID 5347262.

⁹ Wan Seman W.J., Kori N., Rajoo S. et al. Switching from sulphonylurea to a sodium-glucose cotransporter2 inhibitor in the fasting month of Ramadan is associated with a reduction in hypoglycaemia // *Diabetes Obes. Metab*. 2016. Vol. 18. № 6. P. 628–632.



Сателлитный симпозиум компании AstraZeneca

снижают уровень гликированного гемоглобина. «Однако попробуйте найти больного СД 2 типа, который не страдал бы ожирением и имел бы нормальные значения артериального давления. К сожалению, в клинической практике такие пациенты встречаются редко. Между тем из всех вышеперечисленных классов препаратов только ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 продемонстрировали способность снижать и гликированный гемоглобин, и массу тела, и артериальное давление^{10,11}», – констатировал профессор А.М. Мкртумян.

Как отметила профессор Н.А. Петунина, ингибиторы НГЛТ-2, действительно, оказывают тройное действие. Однако не следует забывать еще об одном классе препаратов – агонистах рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, также способных снижать массу тела и артериальное давление.

Профессор А.М. Мкртумян не стал отрицать инновационные возможности агонистов рецепторов ГПП-1, однако обратил внимание на низкую приверженность больных такой терапии. Как показал ретроспективный анализ баз данных MarketScan Commercial и Medicare Supplemental по инициации терапии разными классами сахароснижающих препаратов, уже в первый год наблюдения наиболее низкая приверженность отмечалась у получавших агонисты рецепторов ГПП-1 (34%) по сравнению с принимавшими ингибиторы ДПП-4 (47,3%), производные сульфонилмочевины (41,2%), тиазолидиндионы (36,7%). Таковая отсутствовала в течение второго года наблюдения¹².



Д.м.н., профессор А.М. Мкртумян



Д.м.н., профессор Н.А. Петунина

Профессор Н.А. Петунина в свою очередь отметила уникальность механизма действия ингибитора НГЛТ-2, который через фармакологическую глюкозурию, способствуя осмотическому диурезу, натрийурезу, урикозурии, выделению мочевой кислоты, обеспечивает нефро- и кардиопротекцию¹¹. Эффективность и безопасность дапаглифлозина подтверждены результатами рандомизированных контролируемых исследований. Можно ли их экстраполировать на всю популяцию пациентов?

Отвечая на поставленный вопрос, профессор Н.А. Петунина отметила, что особый интерес представляют результаты исследования GLORIA.

GLORIA – первое наблюдательное ретроспективное многоцентровое исследование по оценке изменения показателей клинических исходов на фоне терапии дапаглифлозином у пациентов с СД 2 типа, не контролируемым на фоне текущей терапии, в российской реальной клинической практике¹³. В исследование включили 992 па-

циента с СД 2 типа, европеоидной расы (91,2%), в большинстве своем – женского пола (59,1%). Средний возраст участников составил $56,20 \pm 6,72$ года, масса тела – $96,70 \pm 18,63$ кг, уровень HbA1c – $8,32 \pm 1,38\%$, систолическое АД – $137,0 \pm 13,1$ мм рт. ст., диастолическое АД – $84,00 \pm 8,08$ мм рт. ст.

У 372 пациентов отмечены микрососудистые осложнения, у 338 – макрососудистые. Пациенты получали сердечно-сосудистую и сахароснижающую терапию инсулином (31,58%), бигуанидами (60,8%), производными сульфонилмочевины (29%), ингибиторами ДПП-4 (5,5%), агонистами рецепторов ГПП-1 (0,7%).

Согласно полученным данным, при оценке клинической эффективности дапаглифлозина уровень HbA1c снизился на 0,9% от исходного. Кроме того, у пациентов, принимавших дапаглифлозин, отмечалось снижение массы тела – в среднем на 3 кг. Прием дапаглифлозина сопровождался достоверным уменьшением систолического и диастолического

эндокринология

¹⁰ Fadini G.P., Sciannameo V., Franzetti I. et al. Similar effectiveness of dapagliflozin and GLP-1 receptor agonists concerning combined endpoints in routine clinical practice: a multicentre retrospective study // *Diabetes Obes. Metab.* 2019 [Epub ahead of print].

¹¹ Vallon V., Thomson S.C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition // *Diabetologia.* 2017. Vol. 60. № 2. P. 215–225.

¹² Farr A.M., Sheehan J.J., Curkendall S.M. et al. Retrospective analysis of long-term adherence to and persistence with DPP-4 inhibitors in US adults with type 2 diabetes mellitus // *Adv. Ther.* 2014. Vol. 31. № 12. P. 1287–1305.

¹³ Анциферов М.Б., Квасников Б.Б. Первые результаты наблюдательного ретроспективного исследования по оценке эффективности применения дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной практике РФ (исследование GLORIA) // *Фарматека.* 2019. Т. 26. № 4. С. 35–45.



АД – медиана разницы между достигнутыми и исходными значениями составила 6,5 и 4,5 мм рт. ст.¹³ Важно, что частота гипогликемий у пациентов, принимавших дапаглифлозин в разных режимах, была крайне низкой – два случая. Установлено также, что дапаглифлозин как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метформином увеличивал шансы на достижение целевых значений HbA1c. Таким образом, можно сделать вывод, что данные об эффективности и безопасности дапаглифлозина, полученные в условиях реальной клинической практики, совпали с результатами рандомизированных клинических исследований. По словам профессора А.М. Мкртумяна, уникальный механизм действия и солидная доказательная база, собранная в отношении препарата, дают основание утверждать, что раннее назначение дапаглифлозина, способствующего улучшению контроля гликемии, снижению массы тела и артериального давления, позволит реализовать цели лечения, особенно успешно – в комбинации с метформином. Известно, что комбинация «дапаглифлозин + метформин» характеризуется комплементарным механизмом действия^{14, 15}. Фиксированные комбинации ингибиторов НГЛТ-2 с метформином представляют большой интерес в плане повышения приверженности лечению. Примером такой фиксированной комбинации является препарат Сигдуо Лонг. Одна таблетка препарата содержит 5 мг дапаглифлозина и 1000 мг метформина либо 10 мг дапаглифлозина и 1000 мг метформина. Препарат Сигдуо Лонг имеет удобный режим приема – один раз в день во время завтрака. Комбинированный препарат Сигдуо Лонг обеспечивает снижение уровня гликированного гемогло-

бина до 2% после начала лечения¹⁶. Профессор Н.А. Петунина, вновь акцентируя внимание участников симпозиума на преимуществах дапаглифлозина, подчеркнула, что его эффективность в снижении гликемии не зависит от длительности СД 2 типа, гликемического статуса пациента и предшествующей сахароснижающей терапии.

Более того, полученные в ходе исследования DERIVE результаты позволили внести изменения в инструкцию по применению препарата Форсита (дапаглифлозин). Теперь его можно назначать пациентам со скоростью клубочковой фильтрации 45–60 мл/мин/1,73м².

Заключение

В настоящее время при выборе терапии СД 2 типа оценивается не только сахароснижающая эффективность препаратов, но и их сердечно-сосудистая безопасность, риск развития гипогликемий и увеличения массы тела на фоне их применения. Дапаглифлозин является первым активным и высокоселективным ингибитором НГЛТ-2 обратимого действия. Благодаря независимому от секреции инсулина механизму действия дапаглифлозин характеризуется минимальным риском гипогликемий по сравнению с традиционными сахароснижающими препаратами. По этой причине дапаглифлозин может стать оптимальным препаратом для комбинации с другими пероральными сахароснижающими лекарственными средствами. Наиболее удачной считается комбинация дапаглифлозина с метформином – препарат Сигдуо Лонг.

Подводя итог, профессор А.М. Мкртумян констатировал, что пять лет применения дапаглифлозина в отечественной клинической практике окончательно определили пять главных его преимуществ: значимое снижение гликированного гемоглобина, индекса массы тела, артериального давления, низкий риск гипогликемий, наличие в списке жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Профессор Н.А. Петунина в свою очередь добавила, что шансы на достижение и поддержание оптимального гликемического контроля у больных СД 2 типа при использовании ингибитора НГЛТ-2 возрастают.

Результаты многочисленных исследований и пятилетний опыт применения дапаглифлозина в отечественной клинической практике как в составе монотерапии, так и в составе комбинированной терапии подтвердили эффективное снижение гликемии при низком риске гипогликемий. Дополнительными преимуществами препарата являются снижение массы тела и артериального давления без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений. Важно, что его отмены не требуется у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации 45–60 мл/мин/1,73м². Благодаря натрийуретическому эффекту и способности снижать массу тела и АД дапаглифлозин является препаратом выбора у больных СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. Совокупность этих преимуществ делает оправданным использование дапаглифлозина при инициации и интенсификации терапии СД 2 типа.

¹⁴ Plosker G.L. Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus // *Drugs*. 2012. Vol. 72. № 17. P. 2289–2312.

¹⁵ Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin // *Diabetes Care*. 1990. Vol. 13. № 6. P. 696–704.

¹⁶ Henry R.R., Murray A.V., Marmolejo M.H. et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66. № 5. P. 446–456.



СЕГОДНЯ ДЛЯ ЗАВТРА



 1 раз в день
СИГДУО ЛОНГ®
(дапаглифлозин + метформин
пролонгированного действия)



Информация предназначена только для работников здравоохранения.
Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с полными инструкциями по медицинскому применению препаратов.
ООО «АстраЗенка Фармэсэтикалз» - Россия 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1.,
30 этаж, БЦ «Око», СМТК. Тел.: +7 (495) 799 56 99, www.astrazeneca.ru
FOR RU-5867/ Дата одобрения 17.09.2019/ Дата истечения 16.09.2021/



Применение Flash мониторинга глюкозы и структурированной оценки амбулаторного гликемического профиля в практике врача-эндокринолога

Самоконтроль гликемии является неотъемлемой частью эффективного управления диабетом. Последние достижения в этой области связаны с разработкой и внедрением революционной системы Flash мониторинга глюкозы FreeStyle Libre. Обсуждению ее возможностей был посвящен симпозиум, организованный компанией Abbott в рамках VIII Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 24 мая 2019 г.). Модератором мероприятия выступил исполняющий обязанности заместителя директора Института диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, заведующий отделением диабетической стопы, д.м.н., профессор Гагик Радикович ГАЛСТЯН.



Д.м.н., профессор
А.Ю. Майоров

Как отметил заведующий отделом прогнозирования и инноваций диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии), д.м.н., профессор Александр Юрьевич МАЙОРОВ, определение гликированного гемоглобина (HbA1c) как интегра-

Изменение парадигмы оценки гликемического контроля

тивного показателя углеводного обмена в течение двух-трех месяцев не утрачивает актуальности. Однако использовать HbA1c в качестве единственного маркера контроля гликемии, а также строить на его основе долгосрочный прогноз не стоит, поскольку он не отражает уровня глюкозы в крови в момент исследования и ее вариабельность.

Необходимо отметить, что в девятом актуализированном выпуске российских клинических рекомендаций по стандартизации и оптимизации оказания медицинской помощи больным СД установлены новые цели гликемического контроля для пожилых¹. Если для большинства взрослых пациентов с СД оптимальным считается уровень HbA1c менее 7,0%, то для пожилых, функцио-

нально зависимых, со старческой астенией и/или деменцией – менее 8,5%. При низкой продолжительности жизни (менее пяти лет) цели лечения могут быть менее строгими, главное – избежать развития гипогликемий. В исследованиях ADVANCE и ACCORD у пожилых больных диабетом при интенсивном лечении и достижении уровня HbA1c менее 6,5% повышался риск развития тяжелых гипогликемий и смерти от любых причин.

Целевому уровню HbA1c соответствуют определенные целевые значения глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной глюкозы. В настоящее время помимо измерения уровня глюкозы плазмы натощак/перед едой рекомендуется определять уровень глюкозы на ночь/ночью¹. Это повышает

¹ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М.: УП ПРИНТ, 2019.



Сателлитный симпозиум компании Abbott

Непрерывное мониторирование глюкозы считается одним из перспективных направлений в области технологий лечения сахарного диабета.

Доступные в настоящее время системы непрерывного мониторирования глюкозы позволяют выявить проблемы декомпенсации углеводного обмена, гипергликемические пики, гипогликемии, вариабельность глюкозы

зы в интерстициальной жидкости имеет ряд преимуществ. Таковое может быть профессиональным (слепым), постоянным (в режиме реального времени) и периодически сканируемым (Flash мониторинг). Непрерывное мониторирование глюкозы считается одним из перспективных направлений в области технологий лечения СД.

Доступные в настоящее время системы непрерывного мониторирования глюкозы позволяют выявить проблемы декомпенсации углеводного обмена, гипергликемические пики, гипогликемии, вариабельность глюкозы.

В феврале 2019 г. в Берлине в рамках очередной международной конференции «Продвинутые технологии и способы лечения диабета» («Advanced Technologies and Treatments for Diabetes») состоялось консенсусное совещание, посвященное оценке времени нахождения в целевом диапазоне (ВЦД) и вариабельности глюкозы. По мнению экспертов, 14 дней непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) с использованием 70% собранных данных достаточно для анализа ВЦД. По оценкам, уровень HbA1c в пределах 7% соответствует 70% времени нахождения в целевом диапазоне.

Сейчас активно внедряется методика определения амбулаторного гликемического профиля (АГП) по анализу данных Flash мониторинга.

Скоро будет опубликовано немецкое руководство «Основы АГП», в котором представлено пять шагов к структурированной оценке данных.

Завершая выступление, профессор А.Ю. Майоров подчеркнул,

значимость проведения частого и регулярного самоконтроля глюкозы крови как неотъемлемой части лечения СД.

Самоконтроль позволяет не только получать актуальные данные о состоянии углеводного обмена, но и своевременно корректировать сахароснижающую терапию.

Согласно национальному руководству 2019 г., частота контроля гликемии зависит от типа СД. Взрослые с СД 1 типа и пациенты с СД 2 типа, получающие интенсифицированную инсулинотерапию, должны проводить самоконтроль глюкозы крови не менее четырех раз в сутки (до еды, через два часа после еды, на ночь, периодически ночью). Больным СД 2 типа, получающим пероральные сахароснижающие препараты и/или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и/или базальный инсулин, рекомендовано контролировать уровень глюкозы в крови не менее одного раза в сутки в разное время плюс один гликемический профиль в неделю.

Все пациенты должны самостоятельно контролировать уровень глюкозы в крови перед физическими нагрузками и после них, при подозрении на гипогликемию, наличии сопутствующих заболева-

ний, осуществлении действий, потенциально опасных для них и окружающих, например вождение автомобиля.

Серьезным барьером в достижении компенсации углеводного обмена является риск развития гипогликемий. Установлено, что увеличение частоты гипогликемий ассоциируется с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности^{2,3}.

Последнее время наряду с гипогликемиями особое значение придается вариабельности глюкозы. Так, в ряде исследований продемонстрирована связь между высокой вариабельностью глюкозы и развитием микрососудистых осложнений СД^{4,5}.

Наиболее распространенный способ самоконтроля глюкозы крови – экспресс-анализ образцов крови, обычно из пальца, с применением тест-полосок и персональных анализаторов. Однако у данного способа есть объективные недостатки и ограничения. Прежде всего неструктурированность измерений. К тому же данная процедура весьма болезненна. В отличие от традиционного самоконтроля глюкозы крови непрерывное мониторирование глюко-

² Zoungas S., Patel A., Chalmers J. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 15. P. 1410–1418.

³ Hsu P.F., Sung S.H., Cheng H.M. et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 4. P. 894–900.

⁴ Sartore G., Chillelli N.C., Burlina S., Lapolla A. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes // Acta Diabetol. 2013. Vol. 50. № 3. P. 437–442.

⁵ Šoupal J., Škrha J.Jr., Fajmon M. et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control // Diabetes Technol. Ther. 2014. Vol. 16. № 4. P. 198–203.

Эндокринология



что Flash мониторинг глюкозы и два других вида непрерывного мониторинга глюкозы (профессиональное и постоянное) впервые включены в национальные алгоритмы оказания специализированной

медицинской помощи больным СД в качестве методов контроля уровня глюкозы¹. В документе указано, что с учетом большого объема информации необходимо периодическое считывание данных непрерывного мони-

торирования глюкозы и Flash мониторинга с последующим их анализом с помощью специализированного программного обеспечения, в том числе амбулаторного гликемического профиля.



К.м.н.
Н.А. Черникова

По словам доцента кафедры эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н. Натальи Альбертовны ЧЕРНИКОВОЙ, внедрение в отечественную клиническую практику Flash мониторинга глюкозы – системы FreeStyle Libre позволит обеспечить доступ к непрерывному измерению уровня глюкозы большему числу больных. Так, согласно результатам анкетирования, проведенного в апреле 2019 г. среди детских эндокринологов, у 33% из них более половины пациентов уже пользуются системой FreeStyle Libre, порядка 47% – знакомы с АГП.

Амбулаторный гликемический профиль разработан для визуализации типичного дня пациента. Сделав небольшой экскурс в историю, докладчик констатировала, что методика АГП, которая основывалась на простом методе анализа данных, была предложена еще в 1987 г. R. Mazze и соавт.

Мониторинг глюкозы. Структурированный подход к анализу данных

(Международный диабетологический центр (Миннеаполис, США)). Работа над ней заняла около 30 лет. И лишь в 2013 г. получила воплощение⁶.

В чем преимущество амбулаторного гликемического профиля? С помощью глюкометра можно получить единичные показатели глюкозы, по которым в дальнейшем рассчитывают и анализируют средний уровень глюкозы и ее вариабельность. НМГ обеспечивает большим массивом данных, но их анализ требует унифицированных программ, подготовки и времени, сложен для применения на практике. При использовании Flash мониторинга в сутки получают 1440 показателей уровня глюкозы, с АГП анализ этих показателей достаточно прост.

Амбулаторный гликемический профиль – это визуальный отчет, объединяющий данные о глюкозе за несколько дней или недель (14 дней), в виде 24-часового графика, что облегчает анализ ее изменений.

Вариабельность глюкозы представлена в виде двух диапазонов: интердецильного (IDR) – 80% значений, межквартильного (IQR) – 50% значений.

Кроме того, есть пять кривых. Центральная – медиана – показывает уровень глюкозы в каждой временной точке. 25-й и 75-й процентиля отражают 50% всех колебаний глюкозы, 10-й и 90-й процентиля дают понимание об амплитуде максимальных и минимальных показателей.

Применение АГП было одобрено экспертной группой клиницистов на консенсусной конференции в 2012 г. и рекомендовано в качестве стандарта визуализации данных НМГ⁷.

Определено несколько основных шагов при структурированной оценке АГП. Прежде всего необходимо обращать внимание на качество данных. Качество данных считается удовлетворительным, если они предоставлены за 14–28 дней. Зарегистрированные с помощью датчика системы FreeStyle Libre показатели должны составлять более 70%, а информационные разрывы не повторяться в тот же временной промежуток.

Что касается целевого диапазона, группа экспертов рекомендует использовать для анализа диапазон от 3,9 до 10,0 ммоль/л (исключение составляют дети). Он включает как пре-, так и постпрандиальные уровни глюкозы. Для взрослых больных СД 1 и 2 типов минимальное ВЦД должно быть $\geq 70\%$, для детей $\geq 50\%$, пожилых/гериатрических пациентов – корректируется индивидуально.

Почему ВЦД так важно? Потому что при увеличении времени нахождения в целевом диапазоне автоматически уменьшается время, когда пациент находится в состоянии гипергликемии или гипогликемии.

Необходимо отметить, что АГП позволяет осуществлять глубокий анализ гипогликемий в четырех интервалах времени:

⁶ Bergenstal R.M., Ahmann A.J., Bailey T. et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP) // *Diabetes Technol. Ther.* 2013. Vol. 15. № 3. P. 198–211.

⁷ Danne T., Nimri R., Battelino T. et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 12. P. 1631–1640.



Сателлитный симпозиум компании Abbott

При использовании Flash мониторинга в сутки получают 1440 показателей глюкозы, с амбулаторным гликемическим профилем их анализ значительно упрощается. Амбулаторный гликемический профиль представляет собой визуальный отчет, объединяющий данные о глюкозе за несколько дней или недель (14 дней), в виде 24-часового графика. Его применение одобрено экспертной группой клиницистов на консенсусной конференции в 2012 г. и рекомендовано в качестве стандарта визуализации данных непрерывного мониторинга глюкозы

шении гипогликемии принимается до того, как будет проведена коррекция терапии.

Как было сказано ранее, с помощью системы можно оценить вариабельность глюкозы – IDR и IQR. Последний показатель, по мнению Н.А. Черниковой, считается более информативным для принятия решения о терапевтическом вмешательстве.

Еще один важный показатель – стабильность медианы.

Резюмируя сказанное, Н.А. Черникова констатировала, что амбулаторный профиль глюкозы с использованием Flash мониторинга – еще один шаг к совершенствованию интерпретации данных об уровне глюкозы. Основные параметры, на которые следует обращать внимание, – это качество данных (14–28 дней $\geq 70\%$), установка целевого диапазона (ВЦД ≥ 70 для взрослых и $\geq 50\%$ для детей), гипогликемические состояния и вариабельность глюкозы (с чем ассоциируется риск), стабильность медианы (время пиков, процент роста, кривая между двумя приемами пищи) и средний уровень глюкозы.

В заключение Н.А. Черникова провела аналогию между использованием новой технологии и применением навигатора при вождении автомобиля: «Используя Flash мониторинг глюкозы FreeStyle Libre, наш обученный и комплаентный пациент может дальше двигаться более безопасно».

с 00.00 до 06.00, с 06.00 до 12.00, с 12.00 до 18.00 и с 18.00 до 24.00. Согласно новым стандартам, значения ниже порогового в течение как минимум 15 минут считаются гипогликемическим событием⁷. Например, гипогликемию следует определять следующим образом: в течение как минимум 15 минут $< 3,9$ ммоль/л для определения клинически значимого гипогликемического явления – первый уровень, в течение как минимум 15 минут $< 3,0$ ммоль/л – второй уровень, в течение 120 минут подряд и более $< 3,9$ (3,0) ммоль/л – пролонгированная гипогликемия⁷.

Установлены также этапы срочности терапевтического вмешательства. На первом этапе, когда частота неглубоких гипоглике-

мических явлений меньше пяти и их общая продолжительность менее 60 минут, необходимость в экстренном вмешательстве отсутствует. Для второго этапа характерно более пяти неглубоких гипогликемических событий продолжительностью более 60 минут, что предполагает принятие индивидуального решения, например корректировку питания, физических нагрузок и т.д. Терапевтическое вмешательство требуется на третьем этапе, когда глубоких гипогликемий ($< 3,0$ ммоль/л) больше пяти, а их общая продолжительность более 60 минут. Самым опасным по количеству гипогликемических событий, их глубине и длительности считается четвертый этап. На данном этапе решение в отно-

Либерализация пациентов: свобода в режиме 24/14

Ведущий научный сотрудник ФНМИЦ эндокринологии, к.м.н. Екатерина Алексеевна ШЕСТАКОВА начала свое выступление с опроса. Прежде всего, она попросила участников симпозиума ответить на вопрос: есть ли у них пациенты, использующие систему FreeStyle Libre?

Результаты голосования показали, что у 23% специалистов данный продукт применяют большинство

(более 50%) пациентов, у 23% – от 11 до 25%, у 5% – от 26 до 50% больных. Прежде чем задать следующий вопрос, докладчик представила аудитории два портрета больных диабетом. Пациентка К., 34 года, страдает СД 1 типа 17 лет. HbA1c – 6,5%, гликемия натощак – 5,6–6,1 ммоль/л, находится на базис-болюсной инсулинотерапии. Пациент П., 76 лет, болен СД 2 типа уже 17 лет. HbA1c – 6,8%, гликемия натощак – 5,9–6,3%,



К.м.н.
Е.А. Шестакова

эндокринология



получает терапию инсулином длительного действия, метформином, сульфонилмочевинной.

Кому из двух пациентов необходимо непрерывное мониторирование глюкозы с помощью амбулаторного гликемического профиля?

Согласно данным интерактивного голосования, большинство (59%) участников симпозиума проголосовали за использование Flash мониторинга с анализом АГП в двух указанных случаях.

Для того чтобы детально проанализировать возможность применения Flash мониторинга и структуриро-

ванной оценки АГП, Е.А. Шестакова представила аудитории два клинических случая, которые убедительно доказали возможности непрерывного измерения уровня глюкозы для подбора наиболее эффективной терапевтической опции больным диабетом. Для достижения устойчивого эффекта использование системы FreeStyle Libre рекомендовано пациентам на постоянной основе.

На заданный докладчиком вопрос о том, будут ли участники симпозиума в будущем анализировать отчеты системы FreeStyle Libre и амбулаторного гликемического

профиля, 93% из них дали положительный ответ.

Отвечая на вопрос о том, что может стать ограничением для использования данной технологии, большинство указало такие причины, как отсутствие программного обеспечения на рабочем месте (38%), навыка и умений применения (20%), дефицит времени (25%).

В заключение Е.А. Шестакова отметила, что Flash мониторинг с помощью системы FreeStyle Libre позволяет выявить скрытые проблемы, поддерживающие декомпенсацию углеводного обмена.



К.м.н.
Д.Н. Лаптев

Заведующий детским отделением сахарного диабета НМИЦ эндокринологии, к.м.н. Дмитрий Никитич ЛАПТЕВ сфокусировал свое выступление на результатах двух крупных исследований, демонстрирующих актуальные возможности применения Flash мониторинга у больных диабетом.

В рандомизированном контролируемом исследовании IMPACT оценивалась эффективность системы FreeStyle Libre в уменьшении частоты гипогликемий по сравнению с традиционным самоконтролем глюкозы у взрослых пациентов с СД 1 типа. Продолжительность исследования составила шесть месяцев. В исследовании были включены пациенты старше 18 лет с длительностью СД 1 типа более пяти лет, уровнем HbA1c $\leq 7,5\%$, регуляр-

Применение Flash мониторинга в клинической практике

но осуществляющие самоконтроль гликемии (более трех раз в день или десять раз в неделю не менее двух месяцев). Они были рандомизированы в соотношении 1:1 на группу вмешательства, использующую систему FreeStyle Libre (n = 119), и группу традиционного самоконтроля глюкозы крови (n = 120). Первичная конечная точка включала различие по времени нахождения уровня глюкозы в крови $< 3,9$ ммоль/л, вторичные конечные точки – количество гипогликемических состояний, продолжительность гипергликемии ($> 13,3$ ммоль/л), время нахождения в целевом диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л).

Результаты исследования подтвердили преимущество системы FreeStyle Libre по сравнению с традиционным способом самоконтроля в достижении всех конечных точек. Так, использование Flash мониторинга способствовало достоверному уменьшению продолжительности гипогликемий (для глюкозы менее 3,9 ммоль/л) на 38%, или на 74 минуты, в ночное время – на 40%, или 27 минут, количества гипогликемических эпизодов – на 26%.

Кроме того, использование Flash мониторинга сопровождалось значительным снижением частоты

проведения традиционного самоконтроля. Если изначально последний в среднем проводился 5,5 раза в день, то при использовании FreeStyle Libre – приблизительно 0,5 раза в день при частоте сканирований 15 раз в день.

Была проведена оценка эффективности и по таким важным показателям, как время нахождения в целевом диапазоне, вариабельность глюкозы. Согласно полученным данным, в группе FreeStyle Libre время нахождения в целевом диапазоне было значительно улучшено на $1,0 \pm 0,30$ ч/сут ($p = 0,0006$) при значимом снижении вариабельности глюкозы. Безусловно, это произошло благодаря сокращению частоты гипогликемических эпизодов. Важно, что пациенты достигли улучшения состояния без специальных обучающих программ и тренингов, просто выполняя инструкцию по применению. Это свидетельствует о простоте использования системы. Далее Д.Н. Лаптев представил участникам симпозиума промежуточные результаты второго исследования – клинической апробации эффективности оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи детям и подросткам с СД 1 типа с помощью Flash мониторинга.

ПАЦИЕНТЫ МОГУТ — ЭТО — ДЕЛАТЬ БЕЗ ПРОКОЛОВ!*



Реклама

Представляем вам систему Flash мониторинга глюкозы FreeStyle Libre

Мгновенное сканирование покажет вам:

- Текущий уровень глюкозы
- Уровень глюкозы за последние 8 часов
- Рост, падение или медленное изменение уровня глюкозы

Сканер может получать данные даже через одежду**.



**FreeStyle
Libre**

СИСТЕМА FLASH МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ

Узнайте больше на FreeStyleLibre.ru



life. to the fullest.

Abbott

* Для измерения уровня глюкозы не требуются проколы пальца.
** Сканер может получать данные с датчика, расположенного на расстоянии 1–4 см от него.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр.1, ОГРН 1077746154859.
Сканер FreeStyle Libre системы Flash мониторинга глюкозы FreeStyle Libre PV № P3N 2018/6766 от 24.01.2018;
Датчик FreeStyle Libre системы Flash мониторинга глюкозы FreeStyle Libre PV № P3N 2018/6764 от 24.01.2018
© 2019 Abbott FreeStyle Libre, Flash – зарегистрированные товарные знаки компании Abbott.
2019_08_ADCRU_220

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Протокол клинической апробации был разработан в НМИЦ эндокринологии и принят к реализации на 2018–2020 гг. В ней участвуют семь крупных федеральных центров страны.

Основная задача – провести анализ эффективности в отношении следующих клинико-метаболических параметров: уровень гликированного гемоглобина, средняя гликемия, ее вариабельность, частота и продолжительность эпизодов гипо-, а также гипергликемии и др.

Критерии включения в исследование:

- ✓ возраст старше четырех лет и моложе 18 лет;
- ✓ СД 1 типа;
- ✓ множественные инъекции инсулина или непрерывная подкожная инфузия инсулина;
- ✓ уровень HbA1c менее 10%;
- ✓ желание принимать участие в процедурах клинической апробации;
- ✓ желание и возможность следовать рекомендациям врача по коррекции инсулинотерапии;
- ✓ подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- ✓ СД другого типа;
- ✓ нерегулярный контроль глюкозы в крови за последние три месяца, в среднем – менее четырех раз в сутки;
- ✓ клинически значимые, острые заболевания сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови;
- ✓ низкий комплаенс в отношении процедур клинической апробации.

К настоящему моменту времени в НМИЦ эндокринологии прошли клиническую апробацию 50 пациентов. Данные за три месяца наблюдения (весь протокол будет реализован в течение шести месяцев) свидетельствуют, что использование Flash мониторинга способствовало снижению среднего уровня HbA1c на 0,4% – с 8,1 до 7,7%. Оценочный уровень HbA1c

Российские данные подтверждают основные выводы рандомизированных клинических исследований, а также то, что отчеты амбулаторного гликемического профиля позволяют получить объективное представление об уровне гликемического контроля у пациентов

составил 7,6%. Количество пациентов, достигших рекомендуемого уровня HbA1c < 7,0%, увеличилось с 19 до 33%.

Что касается целевого диапазона, то анализ данных за три месяца показал, что в среднем 52% измерений находились в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л, 41% показателей – выше целевого диапазона (> 10,0 ммоль/л) и 7% – в диапазоне гипогликемии (< 3,9 ммоль/л). Показатели 56% пациентов соответствовали целевому диапазону более 50% времени, что рассматривается как достижение компенсации сахарного диабета.

Применение Flash мониторинга привело к снижению частоты традиционного самоконтроля в пять раз – с 12 до 2,5 раза в день. Частота контроля 2,5 раза в сутки объясняется необходимостью в ряде случаев вносить данные глюкозы крови для калькулятора болюса при использовании инсулиновой помпы. В среднем пациенты проводили сканирования 17 раз в сутки.

При анализе отчетов АГП установлена корреляция между лабораторным и оценочным уровнями HbA1c (на 87%), а также между временем нахождения в целевом диапазоне и лабораторным уровнем HbA1c (на 90%).

Для того чтобы оценить удобство и удовлетворенность методом, проведено анкетирование среди детей и их родителей. Подавляющее большинство опрошенных отметили удобство и преимущество использования Flash мониторинга по сравнению с применением обычного глюкометра.

Подводя итог, Д.Н. Лаптев отметил, что использование Flash мониторинга способствует улучшению показателей гликемического контроля. Российские данные подтверждают основные выводы рандомизированных клинических исследований, а также то, что данные отчетов амбулаторного гликемического профиля позволяют получить объективное представление о гликемическом контроле у пациентов.

Заключение

Подводя итог, модератор мероприятия Г.Р. Галстян подчеркнул, что современные технологии в диабетологии, такие как система FreeStyle Libre для Flash мониторинга глюкозы, сегодня очень нужны. Не менее важно самим врачам научиться ими пользоваться и обучить этому пациентов, так как решение об изменении лечения принимает не система, а врач

и больной. Постоянное использование системы позволит реалистично оценить клиническую ситуацию.

Абсолютные цифры значений глюкозы, полученные с помощью системы FreeStyle Libre, дополняются выявленными трендами. Последние позволяют объяснить скачки значений в сопоставимых, казалось бы, ситуациях. 🌐



МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

19–21 ноября 2019 года

ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ В ПЕДИАТРИИ

Организаторы

- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ»
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»
- ГБУЗ ДГП № 133 ДЗМ
- ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗМ»

Основные темы научной программы

- Вскармливание детей раннего возраста. Прикорм. Индивидуальный подход. Лечебное питание при острых и хронических соматических заболеваниях
- Вакцинопрофилактика в педиатрии
- Орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- Школа по детской гастроэнтерологии
- Метаболический синдром у детей на современном этапе
- Сахарный диабет у детей
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей. Рахит. Рахитоподобные заболевания
- ЛОР-патология в практике врача-педиатра
- Соматическое здоровье ребенка
- Актуальные проблемы хирургии и урологии детского возраста
- Неонатальная кардиология. Скрининг врожденных пороков сердца
- Ультразвуковая диагностика в педиатрии и в детской кардиологии
- Сердечно-сосудистые заболевания у детей
- Артериальная гипертензия у детей
- Роль педиатра в ранней диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы
- Репродуктивное здоровье детей и подростков
- Нарушение микробиоценоза, роль пребиотиков и пробиотиков в их коррекции
- Рациональная антибиотикотерапия. Антибиотикорезистентность
- Инфекции мочевой системы у детей. Расстройства мочеиспускания у детей
- Нефротический синдром у детей
- Инфекционная патология в педиатрической практике
- Респираторные инфекции и группа часто болеющих детей
- Корь и ее осложнения у детей
- Современные проблемы туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. Ранняя диагностика и профилактика. Диагностические аспекты
- Эпилепсия у детей
- Состояние здоровья детей, занимающихся спортом высоких достижений
- Актуальные вопросы детской хирургии и урологии
- Атопический дерматит и пищевая аллергия
- Нейрохирургическая помощь новорожденным
- Заболевания опорно-двигательного аппарата у детей
- Внезапная смерть у детей и подростков
- Ревматологические заболевания у детей. Современные возможности лечения и реабилитации
- Непрерывное медицинское образование детских врачей
- Реабилитация в педиатрической практике
- Реабилитация и санаторно-курортное лечение детей
- Трехуровневая система оказания медицинской помощи детям и преемственность между различными этапами в системе московского здравоохранения
- Информационное здравоохранение

Подробности на сайте www.pediatr-mos.ru

Место проведения:

МВЦ «Крокус Экспо», павильон № 1

Технический организатор

Организационно-технические вопросы, участие в выставочной экспозиции

KST

ООО «КСТ Интерфорум»
г. Москва, Обручева 30/1, стр. 2
Телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70
Электронная почта: info@kstinterforum.ru

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе
Александра Владимировна Мирошина
Телефон +7 (916) 9152714
Электронная почта: MiroshinaAV@zdrav.mos.ru

Реклама

16+



Современные возможности терапии остеопороза

Остеопороз – одно из наиболее распространенных хронических прогрессирующих системных заболеваний. Для него характерно снижение плотности костной ткани и повышение риска переломов.

Современные методы профилактики и лечения остеопороза позволяют предотвратить разрушение костной ткани и, следовательно, переломы. Симпозиум, организованный при поддержке компании «Амджен» в рамках VIII Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (25 мая 2019 г., Москва), был посвящен проблеме лечения остеопороза. Особое внимание участники симпозиума уделили вопросам эффективности применения препарата деносумаб (Пролиа) на основе человеческих моноклональных антител (иммуноглобулин G2) к RANKL.



Д.м.н., профессор
Ж.Е. Белая

Открыла симпозиум заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии), профессор кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, д.м.н. Жанна Евгеньевна БЕЛАЯ. Выступающая напомнила слушателям, что современная тактика

Последовательная и комбинированная терапия остеопороза

лечения остеопороза предусматривает применение препаратов с разными механизмами действия – антирезорбтивных и анаболических. К первым относят деносумаб – моноклональное антитело к RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Каппа-B Ligand), а также алендронат, ризедронат, ибандронат и золедронат – бисфосфонаты. Для анаболической терапии используют препарат на основе фрагментов молекулы паратгормона – терипаратид.

Наиболее часто для терапии остеопороза используют антирезорбтивные препараты.

Как известно, бисфосфонаты связываются с кальцием в кристаллах гидроксиапатита. При этом они концентрируются в местах наиболее активного ремоделирования костной ткани и изменяют активность остеокластов, стимулируя их

апоптоз. Несмотря на то что бисфосфонаты являются хорошо исследованными препаратами и используются для лечения остеопороза на протяжении многих лет, остается ряд нерешенных вопросов. В первую очередь это касается влияния бисфосфонатов на остеобласты, процесс костеобразования и остециты. Кроме того, недостаточно исследовано их воздействие на гидроксиапатит в долгосрочной перспективе.

Деносумаб связывает RANKL и снижает активность, а также жизнеспособность остеокластов, за счет чего подавляется костная резорбция¹. Однако не установлено, будет ли RANKL образовываться в еще большем количестве в отсутствие остеокластов. Что произойдет с RANKL после выведения деносумаба? Могут ли остеобласты образовываться без остеоклас-

¹ Baron R., Ferrari S., Russell R.G. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects // Bone. 2011. Vol. 48. № 4. P. 677–692.



Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

тов и осуществлять костное моделирование?

Эффективность деносумаба в лечении остеопороза была доказана в ряде исследований. Установлено, что деносумаб увеличивает минеральную плотность кости (МПК) в значительно большей степени, чем ибандронат и ризедронат, при постменопаузальном остеопорозе². В другом исследовании выявлено, что деносумаб по сравнению с золедроновой кислотой более эффективно повышал МПК у женщин в период постменопаузы, ранее леченных пероральными бисфосфонатами³. Данные, полученные из долгосрочных проспективных исследований, продемонстрировали длительный эффект деносумаба на МПК в проксимальном отделе бедра. Результаты исследований подтверждают, что при недостаточной прибавке МПК на фоне терапии бисфосфонатами или другими препаратами достичь лучшего эффекта можно с помощью перевода пациента на деносумаб. Следует учитывать, что деносумаб не накапливается в костной ткани и его эффекты обратимы. Согласно результатам исследований, МПК снижается, а концентрации маркеров костной резорбции (сывороточных С-концевых тепептидов коллагена 1 типа)

достигают исходных значений в течение года после прекращения терапии^{4,5}.

Поскольку эффект деносумаба на костную ткань и костный метаболизм полностью обратим, после его отмены риск переломов повышается. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что отмена деносумаба приводила к небольшому увеличению риска множественных переломов позвонков у пациентов с переломами в анамнезе⁶.

В ряде исследований оценивалась возможность бисфосфонатов предотвращать потерю костной ткани после отмены деносумаба. Установлено, что, если пациент с остеопорозом до терапии деносумабом принимал бисфосфонаты, эффекта отмены в полной мере не наблюдается. Назначение бисфосфонатов после применения деносумаба способствовало сохранению уровня МПК, в том числе у тех пациентов, которые ранее не принимали бисфосфонаты. Так, переход с деносумаба на алендронат предотвращал потерю костной ткани у женщин в постменопаузе⁷.

В исследовании FRAME пациентов с остеопорозом сначала рандомизировали для получения ромосозумаба или плацебо в течение одного года, затем обеим группам

был назначен деносумаб в течение двух лет. Золедроновая кислота применялась через 65 дней после окончания исследования. Это позволило сохранить положительный эффект предшествующего лечения деносумабом. Пациенты, не получавшие лечения бисфосфонатом по окончании исследования, потеряли от 80 до 90% прироста МПК⁸. Установлено также, что переход с ромосозумаба на деносумаб ассоциировался с низким риском переломов⁹.

Эксперты Независимого медицинского агентства указали на отсутствие убедительных данных о повышении риска переломов после отмены деносумаба (Пролии). Так, частота новых переломов позвонков после прерывания терапии деносумабом (Пролией) и плацебо была аналогичной. В то же время, по мнению экспертов Европейского общества кальцифицированных тканей, лечение деносумабом не должно прекращаться без принятия решения о назначении альтернативной терапии во избежание быстрой потери МПК и потенциального эффекта отмены в отношении риска переломов тел позвонков¹⁰.

В рекомендациях Российского экспертного совета по применению деносумаба указано, что у лиц с высоким риском пере-

² Brown J.P., Roux C., Ho P.R. et al. Denosumab significantly increases bone mineral density and reduces bone turnover compared with monthly oral ibandronate and risendronate in postmenopausal women who remained at higher risk for fracture despite previous suboptimal treatment with an oral bisphosphonate // Osteoporos. Int. 2014. Vol. 25. № 7. P. 1953–1961.

³ Miller P.D., Pammacciulli N., Brown J.P. et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101. № 8. P. 3163–3170.

⁴ Bone H.G., Bolognese M.A., Yuen C.K. et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. № 4. P. 972–980.

⁵ Adami S., Idolazzi L., Fracassi E. et al. Osteoporosis treatment: when to discontinue and when to re-start // Bone Res. 2013. Vol. 1. № 4. P. 323–335.

⁶ Cummings S.R., Ferrari S., Eastell R. et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension // J. Bone Miner. Res. 2018. Vol. 33. № 2. P. 190–198.

⁷ Freemantle N., Satram-Hoang S., Tang E.T. et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 1. P. 317–326.

⁸ Horne A.M., Mihov B., Reid I.R. Bone loss after romosozumab/denosumab: effects of bisphosphonates // Calcif. Tissue Int. 2018. Vol. 103. № 1. P. 55–61.

⁹ Cosman F., Crittenden D.B., Adachi J.D. et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 16. P. 1532–1543.

¹⁰ Tsoardi E., Langdahl B., Cohen-Solal M. et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS // Bone. 2017. Vol. 105. P. 11–17.

эндокринология



ломов оптимальная продолжительность лечения деносумабом должна составлять не менее десяти лет, так как в течение этого периода времени данная терапия считается эффективной и безопасной. У лиц с умеренным риском переломов лечение должно проводиться не менее трех лет (при невозможности контролировать МПК) или до достижения цели – увеличения МПК по Т-критерию до $-2,0$ SD и выше в отсутствие низкоэнергетических переломов на фоне применения деносуемаба. Через шесть месяцев после прекращения лечения (шесть месяцев от последней инъекции деносуемаба) всем пациентам рекомендованы пероральные бисфосфонаты. При назначении золедроновой кислоты требуется перерыв до 65 дней от даты предполагаемой следующей инъекции деносуемаба¹¹.

Таким образом, для предупреждения потери МПК после отмены деносуемаба следует рекомендовать бисфосфонаты. Нельзя забывать, что остеопороз – хроническое заболевание, требующее длительного лечения и наблюдения.

В настоящее время доказана эффективность последовательной терапии остеопороза. Это подразумевает назначение антирезорбтивных препаратов после анаболических. Анаболические препараты не накапливаются в костной ткани, их действие обратимо, поэтому после отмены требуется терапия, предотвращающая уменьшение МПК и останавливающая процессы костного ремоделирования. Эффект перехода с терипаратида

на пероральные бисфосфонаты или деносуемаб продемонстрирован у пациентов с первичным остеопорозом. Через 12 месяцев прирост МПК в группе, начавшей получать деносуемаб, был значимо выше, чем в группе бисфосфонатов¹². Аналогичные результаты получены в ходе исследования по оценке изменения МПК в позвонках и шейке бедра у пациентов, которым после окончания курса терипаратида был назначен деносуемаб или золедроновая кислота. Лечение деносумабом ассоциировалось с большим повышением МПК¹³.

Изложенное выше позволяет сделать вывод, что после окончания анаболической терапии для поддержания ее эффектов показаны антирезорбтивные препараты. При недостаточном приросте МПК после анаболической терапии рекомендуется преимущественное назначение деносуемаба и только после достижения желаемого эффекта – бисфосфонатов.

В клинической практике в ряде случаев возникает необходимость начать лечение остеопороза с антирезорбтивных препаратов с последующим переходом на анаболические. В открытом одноцентровом исследовании DATA у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, ранее не получавших лечения, сравнивали эффективность деносуемаба, терипаратида, а также их комбинации. Установлено, что при назначении терипаратида после деносуемаба МПК снижалась¹⁴. Вместе с тем, согласно результатам исследования DATA, комбинация терипарати-

да и деносуемаба повышала МПК больше, чем монотерапия любым из препаратов.

Таким образом, у пациентов с тяжелым остеопорозом оправдан перевод с бисфосфонатов на терипаратид для предотвращения переломов позвонков и сохранения темпов прибавки МПК. Перевод с деносуемаба на терипаратид может сопровождаться снижением МПК, эффекты такой схемы лечения на переломы остаются неизвестными.

Подводя итог, Ж.Е. Белая подчеркнула целесообразность и эффективность следующих схем последовательной терапии остеопороза:

- назначение бисфосфонатов после деносуемаба для предотвращения потери накопленной костной массы;
- назначение деносуемаба после бисфосфонатов для дальнейшего прироста МПК.

После терапии анаболическим препаратом целесообразно использовать деносуемаб для лучшей прибавки МПК или бисфосфонаты для сохранения анаболического эффекта. Если лечение начато с бисфосфонатов, в дальнейшем возможен перевод на анаболические препараты для предотвращения переломов в популяции высокого риска. Для достижения максимального эффекта в отношении МПК необходимо комбинировать деносуемаб и терипаратид. Важно напомнить, что переходить с деносуемаба на терипаратид не следует. Кроме того, не следует комбинировать бисфосфонаты и терипаратид, лучше назначать их последовательно.

¹¹ Белая Ж.Е., Bilezikian J.P., Ершова О.Б. и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносуемаба и резолюция совета экспертов Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) // Остеопороз и остеопатии. 2018. Т. 21. № 1. С. 4–9.

¹² Ebina K., Hashimoto J., Kashii M. et al. The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis // J. Bone Miner. Metab. 2017. Vol. 35. № 1. P. 91–98.

¹³ Burkard D., Beckett T., Kourtjian E. et al. Effects of bone remodeling agents following teriparatide treatment // Osteoporos. Int. 2018. Vol. 29. № 6. P. 1351–1357.

¹⁴ Leder B.Z., Tsai J.N., Uihlein A.V. et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. № 5. P. 1694–1700.



Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

Применение Пролии (деносумаба) у пациентов с онкологическими заболеваниями без метастазов в костную ткань

Как отметила профессор отделения нейроэндокринологии и остеопатий НМИЦ эндокринологии, д.м.н. Людмила Яковлевна РОЖИНСКАЯ, остеопороз выявляется примерно у 30% больных раком молочной железы (РМЖ), у 18% – раком предстательной железы, у 9% пациентов в случае аллогенной трансплантации костного мозга. Факторы риска развития остеопороза отмечаются у 62% пациентов со злокачественными новообразованиями. Остеопении и остеопороз диагностируют у 73% мужчин старше 70 лет на фоне антиандрогенной терапии, у 50,6% при раке яичка и 58% при аллогенной трансплантации костного мозга¹⁵.

У онкологических больных риск развития остеопороза выше, чем в популяции. Этому способствуют деструктивные воздействия на кость биологически активных веществ, вырабатываемых опухолью, некоторые виды противоопухолевого лечения, такие как химиотерапия, лучевая терапия на органы малого таза, длительный прием ингибиторов ароматазы у женщин с РМЖ, прием антиандрогенов у пациентов с раком предстательной железы и длительный прием глюкокортикостероидов (ГКС).

Социальное значение остеопороза определяется в первую очередь переломами, в том числе перело-

мами шейки бедра, которые занимают четвертое место в структуре смертности от неинфекционных заболеваний^{16, 17}.

Как известно, у женщин в постменопаузальном периоде эстрогены вырабатываются преимущественно в результате периферического превращения андрогенов. Общий уровень синтеза эстрогенов снижается и остается низким. Ароматаза превращает андрогены в производные эстрогенов (эстрадиол, эстриол, эстрон)¹⁸.

В то же время эстрогены играют важную роль в развитии, прогрессировании и исходе РМЖ. Около 75% опухолей экспрессируют рецепторы эстрогена¹⁹, 65–70% – рецепторы прогестерона^{20, 21}.

Противодействие эстрогенам является ключевой стратегией лечения РМЖ.

Снижение уровня эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде может быть достигнуто с помощью ингибиторов ароматазы или тамоксифена¹⁹. В течение десятилетий тамоксифен являлся основным препаратом при РМЖ. Однако ингибиторы ароматазы также доказали эффективность в предотвращении рецидивов опухоли, поэтому все чаще включаются в стандартные схемы лечения²². Они обладают более благоприятным профилем безопасности по сравнению с тамоксифеном.



Д.м.н., профессор
Л.Я. Рожинская

В то же время их прием сопровождается повышением интенсивности костного ремоделирования, что приводит к снижению МПК и увеличению частоты переломов.

Снижение МПК, индуцированное применением ингибиторов ароматазы, обозначается как СТІВL-AI (лечение рака ингибиторами ароматазы, индуцирующее потерю массы кости). В настоящее время для профилактики развития остеопороза, снижения МПК и риска переломов у больных РМЖ применяют антирезорбтивные препараты. Оценка МПК у больных, получающих ингибиторы ароматазы, показала, что терапия бисфосфонатами, в том числе золедроновой кислотой, как в отсроченном, так и в профилактическом режиме предупреждала ее потерю.

Проведенные исследования позволили сделать выводы, что применение бисфосфонатов при СТІВL-AI повышает МПК, однако длитель-

¹⁵ Coleman R.E., Abrahamsson P.A., Hadji P. Handbook of cancer-related bone disease. BioScientifica Ltd, 2010.

¹⁶ Shapiro C.L., Manola J., Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. № 14. P. 3306–3311.

¹⁷ Снеговой А.В. Проблема остеопороза на фоне антиэстрогенной и антиандрогенной терапии // Практическая онкология. 2011. Т. 12. № 3. С. 136–145.

¹⁸ Smith I.E., Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. № 24. P. 2431–2442.

¹⁹ Harrell J.C., Dye W.W., Harvell D. et al. Estrogen insensitivity in a model of estrogen receptor positive breast cancer lymph node metastasis // Cancer Res. 2007. Vol. 67. № 21. P. 10582–10591.

²⁰ Dowsett M., Houghton J., Iden C. et al. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 5. P. 818–826.

²¹ Elledge R.M., Green S., Pugh R. et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study // Int. J. Cancer. 2000. Vol. 89. № 2. P. 111–117.

²² Cheung K.L. Endocrine therapy for breast cancer: an overview // Breast. 2007. Vol. 16. № 4. P. 327–343.



ное их использование невозможно из-за низкой приверженности лечению и плохой переносимости. Терапия золедроновой кислотой 4 мг (внутривенное введение) каждые шесть месяцев значительно повышает МПК и снижает риск переломов. При этом золедроновая кислота лучше переносится.

После появления нового мощного антирезорбтивного препарата деносумаба его эффективность изучали и у пациентов, получавших ингибиторы ароматазы. В частности, было проведено многоцентровое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование с участием пациенток с неметастатическим РМЖ, получавших ингибиторы ароматазы. Первичной конечной точкой исследования было время до возникновения первого клинического перелома.

Результаты исследования продемонстрировали, что деносумаб при добавлении к ингибиторам ароматазы увеличивал время до первого клинического перелома в два раза по сравнению с плацебо. Частота переломов в группе деносумаба была в два раза ниже, чем в группе плацебо. На фоне трехлетней терапии деносумабом отмечено значительное повышение МПК во всех отделах скелета²³.

На сегодняшний день существуют разные клинические рекомендации по лечению остеопороза у больных раком. Согласно рекомендациям экспертов Европейского общества медицинской онкологии, бисфосфонаты и деносумаб предотвращают снижение плотности костной ткани у пациентов с первично-операбельным РМЖ, получающих ингибиторы ароматазы или гормональную терапию в комбинации с овариальной супрессией. Все женщины с диагно-

зом «гормонозависимый первично-операбельный РМЖ» и сохраненной менструальной функцией должны быть информированы о возможном риске снижения МПК перед началом терапии препаратами, повышающими риск развития остеопороза, если Т-критерий менее $-2,0$ SD. Всем пациентам, получающим терапию, влияющую на МПК, необходимо назначить диету, включающую продукты с высоким содержанием кальция, витамин D в дозе 1000–2000 МЕ/сут и увеличить физическую нагрузку²⁴. В 2017 г. был опубликован обзор рекомендаций, разработанных на основе консенсуса семи ведущих международных сообществ по изучению остеопороза и рака молочной железы. По мнению международных экспертов, у всех пациентов, начинающих принимать ингибиторы ароматазы, следует оценить риск переломов, увеличить физическую нагрузку и добавить в рацион пищу, богатую кальцием, и пищевую добавку с витамином D. Терапия, направленная на укрепление костной системы, должна быть назначена при Т-критерии менее $-2,0$ SD, а также менее $-1,5$ SD при наличии одного из дополнительных факторов риска или более чем двух факторов риска без снижения МПК во время терапии ингибиторами ароматазы. К пациентам с Т-критерием более $-1,5$ SD, но без факторов риска должен применяться индивидуальный подход в зависимости от степени потери МПК в первый год терапии. Необходимо регулярно контролировать соблюдение рекомендаций пациентками и проводить оценку МПК²⁵. В международных клинических рекомендациях по профилактике снижения МПК вследствие

приема ингибиторов ароматазы у женщин в постменопаузе с низким риском рецидива РМЖ отмечено, что химиотерапия вряд ли оказывает прямое влияние на снижение МПК, а тамоксифен снижает риск развития переломов. Кроме того, при Т-критерии $\leq 2,0$ SD или наличии более двух факторов риска переломов рекомендованы деносумаб или бисфосфонаты²⁵.

Далее профессор Л.Я. Рожинская рассмотрела вопросы лечения остеопороза у пациентов с раком предстательной железы. По данным статистики, рак предстательной железы – второй по распространенности вид рака у мужчин. С данной патологией 75% пациентов в возрасте 65 лет и старше²⁶.

В развитии и прогрессировании рака предстательной железы важную роль играют андрогены. Экспрессия рецепторов андрогенов наблюдается во всей ткани прогрессирующего рака предстательной железы и гормонорезистентного рака.

Противодействие андрогенам является ключевой стратегией лечения. Антиандрогенная терапия применяется перед хирургическим или лучевым лечением для уменьшения размера опухоли, как вспомогательная терапия в дополнение к лучевой терапии первой линии у пациентов с высоким риском рецидивов, при рецидиве заболевания после хирургического лечения, а также при распространении патологического процесса²⁷. Целью антиандрогенной терапии служит снижение уровня андрогенов. Элиминация ростовых сигналов предотвращает распространение раковых клеток. Антиандрогенная терапия включает хирургическую кастрацию (орхи-

²³ Gnant M., Pfeiler G., Steger G.G. et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2019. Vol. 20. № 3. P. 339–351.

²⁴ Coleman R., Body J.J., Aapro M. et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. Suppl. 3. P. iii124–137.

²⁵ Hadji P., Aapro M.S., Body J.J. et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCO IMS, and SIOG // *J. Bone Oncol.* 2017. Vol. 7. P. 1–12.

²⁶ Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002 // *CA Cancer J. Clin.* 2005. Vol. 55. № 2. P. 74–108.

²⁷ Heinlein C.A., Chang C. Androgen receptor in prostate cancer // *Endocr. Rev.* 2004. Vol. 25. № 2. P. 276–308.



Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

эктомии), применение агонистов и антагонистов лютеинизирующего релизинг-гормона и полную блокаду андрогенов. В клинической практике, как правило, используют антагонисты лютеинизирующего релизинг-гормона.

Среди побочных эффектов антиандрогенной терапии наиболее распространенными являются снижение либидо, эректильная дисфункция, увеличение массы тела, потеря мышечной массы, выпадение волос. Незаметными глазу, но клинически важными считаются снижение МПК, анемия, развитие или ухудшение течения артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, изменение липидного профиля и т.д.²⁸

В многочисленных исследованиях доказано, что терапия антиандрогенами снижает МПК, особенно в проксимальном отделе позвоночника, и повышает риск переломов. При этом последний напрямую зависит от длительности антиандрогенной терапии²⁹.

В настоящее время для профилактики остеопороза у пациентов, получающих антиандрогенную терапию, стали использовать антирезорбтивные препараты. Установ-

лено, что применение алендроната и золедроновой кислоты значительно увеличивает МПК. В большинстве случаев такая терапия хорошо переносится. Однако зарегистрированного показания для использования бисфосфонатов в лечении остеопороза и профилактике переломов, индуцированных антиандрогенной терапией, пока нет³⁰.

Не так давно для лечения потери костной массы у больных на фоне антиандрогенной терапии была доказана эффективность деносумаба. В рандомизированном плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании оценивали применение деносумаба у мужчин, длительно получавших антиандрогенную терапию по поводу рака предстательной железы. Анализ его результатов свидетельствует о достоверном повышении МПК во всех участках скелета, в том числе в поясничном отделе позвоночника, бедре и дистальной 1/3 лучевой кости. Применение деносумаба сопровождалось снижением суммарной частоты новых переломов позвоночника через 12, 24 и 36 месяцев. Достоверное снижение риска перелома тел позвонков сохранялось на протяжении трех лет лечения³¹.

Таким образом, эффективность деносумаба у пациентов с раком предстательной железы, получавших антиандрогенную терапию, которая индуцирует остеопороз и переломы, доказана. Применение деносумаба сопровождается снижением суммарной частоты новых переломов позвоночника на всех этапах лечения, начиная с первого года лечения.

Подводя итог, профессор Л.Я. Рожинская отметила, что на сегодняшний день деносумаб (Пролию) применяют для лечения:

- постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин при повышенном риске переломов;
- потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу РМЖ, и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормондепривационную терапию, при повышенном риске переломов;
- потери костной массы, связанной с длительной терапией системными ГКС у взрослых пациентов при повышенном риске переломов.

Возможности Пролии в терапии разных форм остеопороза

Профессор кафедры госпитальной терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., врач-пульмонолог городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева Ирина Александровна БАРАНОВА сделала акцент на возможности применения деносумаба в терапии разных форм остеопороза. В ка-

честве примера она представила несколько клинических случаев. *Клинический случай 1.* Пациентка 55 лет, менопауза наступила в 50 лет. У больной легкая степень артериальной гипертензии, которая хорошо контролируется препаратами. Переломов ранее не было, однако семейный анамнез отягощен (мама умерла после перелома шейки бедра).



Д.м.н., профессор
И.А. Баранова

²⁸ Higano C.S. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity // Urology. 2003. Vol. 61. № 2. Suppl. 1. P. 32–38.

²⁹ Shahinian V.B., Kuo Y.F., Freeman J.L., Goodwin J.S. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 2. P. 154–164.

³⁰ Greenspan S.L., Nelson J.B., Trump D.L., Resnick N.M. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. № 6. P. 416–424.

³¹ Smith M.R., Egerdie B., Hernández Toriz N. et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 8. P. 745–755.



При проведении остеоденситометрии показатели МПК по Т-критерию: поясничный отдел позвоночника -2,3 SD, шейка левой бедренной кости -2,8 SD.

Диагноз: постменопаузальный остеопороз.

Пациентке назначен деносуаб (Пролиа) – препарат первого выбора для лечения постменопаузального остеопороза. Согласно данным исследования FREEDOM по постменопаузальному остеопорозу, применение деносуаба через три года статистически значимо снижало относительный риск переломов в ключевых участках скелета по сравнению с использованием плацебо (переломов тел позвонков на 68%, переломов бедра на 40%, внепозвоночных переломов на 20%)³². Кроме того, на фоне такой терапии отмечена стабильно низкая частота переломов позвонков, шейки бедра, внепозвоночных переломов в течение десяти лет³³.

Клинический случай 2. Пациентка 65 лет. Страдает гипертонической болезнью (третья стадия, артериальная гипертензия первой степени, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений), сахарным диабетом 2 типа (гликированный гемоглобин < 7,5%, осложнения – диабетическая нефропатия, ретинопатия, нейропатия), хронической болезнью почек в стадии 3б.

Креатинин крови – 150 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации – 31 мл/мин/1,73 м².

При остеоденситометрии показатель МПК: в поясничном отделе позвоночника -2,8 SD, шейке бед-

ренной кости -2,6 SD. Низкоэнергетические переломы отсутствуют. Диагноз: остеопороз (постменопаузальный и на фоне сахарного диабета).

При назначении антиостеопоротического лечения пациентам с сопутствующими заболеваниями существуют определенные ограничения. Не рекомендовано назначение бисфосфонатов при клиренсе креатинина < 35 мл/мин, терипаратида при клиренсе креатинина < 30 мл/мин.

В исследовании у пациентов с различной степенью тяжести почечной дисфункции, включая пациентов, получавших диализную терапию, было показано, что степень выраженности почечной недостаточности не влияла на параметры фармакокинетики деносуаба³⁴. Применение препарата способствует повышению МПК вне зависимости от стадии хронической болезни почек. Деносуаб эффективно снижает риск переломов и не увеличивает частоту побочных эффектов у пациентов с нарушением функции почек³⁵. Поэтому препаратом выбора для лечения остеопороза в данном случае также является деносуаб.

Клинический случай 3. Пациент 76 лет, жалуется на боли в спине. Стаж табакокурения – 55 лет, 20 сигарет/день.

Диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), группа D, GOLD IV (крайне тяжелая обструкция). Получает два бронхорасширяющих препарата длительного действия и ингаляционный ГКС.

Результаты остеоденситометрии продемонстрировали очень низкие показатели МПК как в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий -4,4 SD), так и в шейке бедренной кости (Т-критерий -3,7 SD). По данным лабораторных исследований выявлен дефицит витамина D, что характерно для табакокурльщиков и пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями. При проведении рентгеноморфометрии выявлены переломы Th11, L1, L2. Пациенту установлен диагноз «остеопороз (первичный и вторичный на фоне ХОБЛ) с патологическими переломами тел позвонков».

Безусловно, в схему лечения должен быть добавлен деносуаб – препарат первой линии для лечения остеопороза у мужчин при повышенном риске переломов. Согласно результатам одного из исследований, через 12 месяцев терапии деносуабом по сравнению с приемом плацебо наблюдался выраженный прирост МПК во всех точках оценки. При этом таковой не зависел от возраста, оцениваемого десятилетнего риска переломов, уровня тестостерона, исходных показателей МПК и наличия в анамнезе остеопоротических переломов³⁶.

Клинический случай 4. Пациентка 78 лет. Менопауза наступила в 46 лет. Страдает гипертонической болезнью (третья стадия, артериальная гипертензия третьей степени, четвертая группа риска сердечно-сосудистых осложнений), ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией

³² Dempster D.W. Anatomy and functions of the adult skeleton // Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism / ed. M.J. Favus. 6th edn. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006. P. 7–11.

³³ Bone H.G., Wagman R.B., Brandt M.L. et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension // Lancet Diabetes Endocrinol. 2017. Vol. 5. № 7. P. 513–523.

³⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Пролиа // www.rlsnet.ru/tn_index_id_48723.htm.

³⁵ Jamal S.A., Ljunggren O., Stehman-Breen C. et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function // J. Bone Miner. Res. 2011. Vol. 26. № 8. P. 1829–1835.

³⁶ Langdahl B.L., Teglbyjerg C.S., Ho P.R. et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. № 4. P. 1335–1342.



Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

напряжения третьего функционального класса, ревматоидным артритом (серонегативным). В 1995 г. перенесла перелом шейки левой плечевой кости при падении с высоты собственного роста. В 2013 г. по данным денситометрии определена остеопения (МПК в поясничном отделе позвоночника по Т-критерию -1,4 SD, шейке бедра -1,5 SD), и, несмотря на наличие низкоэнергетического перелома в анамнезе, лечение ошибочно не было назначено. В дальнейшем отмечена отрицательная динамика показателей МПК. В 2015 г. была начата терапия пероральным бисфосфонатом. В 2016 г. пациентка перенесла перелом дистального отдела предплечья, в 2017 г. – низкоэнергетические переломы тел четвертого и пятого поясничных позвонков. За это время отмечено дальнейшее снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости.

Развитие двух и более низкоэнергетических переломов за время лечения, потеря МПК на 4% в проксимальном отделе бедренной кости и на 5% в поясничном отделе позвоночника за два последовательных измерения свидетельствовало о неэффективности назначенной терапии.

В большом числе сравнительных исследований деносуаб продемонстрировал превосходство над бисфосфонатами в увеличении МПК. Это были сравнительные исследования деносуаба с алендронатом у ранее не леченных пациентов, деносуаба с алендронатом, ибандронатом, ризедронатом, золедроновой кислотой у больных, переведенных с терапии бисфосфонатами. Так, на фоне применения деносуаба МПК

значимо увеличивалась уже через шесть месяцев по сравнению с использованием алендроната и через 12 месяцев по сравнению с использованием других бисфосфонатов^{37,38}.

Недавно опубликованы результаты исследования, которое доказало, что терапия препаратом Пролиа более эффективна с экономической точки зрения, чем применение дженериков алендроната, в определенных популяциях пациентов (возраст 70 лет и старше, наличие перелома в анамнезе)³⁹.

Пациентка переведена на терапию деносуабом. В данный момент времени лечение продолжается. Повторных переломов не было.

Как уже отмечалось ранее, среди показаний к назначению деносуаба (Пролиа) появилось новое – потеря костной массы, связанная с длительной терапией системными ГКС, у взрослых пациентов при повышенном риске переломов.

Клинический случай 5. Пациент 58 лет жалуется на боли в грудном и поясничном отделах позвоночника. Длительный стаж табакокурения. Диагноз: ХОБЛ, группа D, крайне тяжелая обструкция (GOLD IV). В 2015 и 2016 гг. получал преднизолон 5 мг/сут, ингаляционные ГКС, бета-2-агонисты длительного действия. В 2017 г. после госпитализации и обследования была назначена адекватная ингаляционная терапия ХОБЛ, однако пациент не следовал рекомендациям. В течение двух лет по месту жительства ежемесячно проходил курсы парентеральной терапии дексаметазоном. По сравнению с другими системными ГКС дексаметазон в большей степени подавляет функцию коры надпо-

чечников. Его длительное применение не рекомендуется в связи с опасностью серьезных побочных эффектов (прежде всего из-за угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нарушения обменных процессов, психостимулирующего действия).

Результаты обследований свидетельствовали о выраженном снижении МПК. Т-критерий поясничного отдела позвоночника -3,2 SD, шейки бедра -2,5 SD. При рентгенографии выявлены множественные компрессионные переломы тел позвонков.

Диагноз: лекарственный остеопороз с патологическими переломами (Th3, Th5, Th6, Th11, Th12, L1).

Следует отметить особенности ГКС-остеопороза. Потеря костной массы и повышение риска переломов происходят в первые три – шесть месяцев терапии пероральными ГКС. В течение первого года костная масса может снизиться на 12%. В дальнейшем темпы немного замедляются, но потеря костной массы прогрессирует. Переломы костей скелета имеют различную локализацию. Наиболее высок риск переломов тел позвонков, которые развиваются, как правило, бессимптомно. С повышением суточной и кумулятивной дозы, длительности приема ГКС риск переломов возрастает. При этом безопасной дозы пероральных ГКС не существует.

Развитие переломов при приеме ГКС не зависит от показателей МПК. Переломы происходят при более высоких значениях МПК, чем при первичном остеопорозе. Несмотря на то что терапия ГКС является наиболее частой причиной развития вторичного

эндокринология

³⁷ Brown J.P., Prince R.L., Deal C. et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. № 1. P. 153–161.

³⁸ Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25. № 1. P. 72–81.

³⁹ Morizio P., Burkhart J.L., Ozawa S. Denosumab: a unique perspective on adherence and cost-effectiveness compared with oral bisphosphonates in osteoporosis patients // Ann. Pharmacother. 2018. Vol. 52. № 10. P. 1031–1041.



остеопороза, многие пациенты из группы риска не получают лечения. Установлено, что только три из десяти женщин в постменопаузе и один из десяти мужчин старше 50 лет получали лечение по поводу ГКС-остеопороза⁴⁰.

В прямом сравнительном исследовании продолжительностью 24 месяца был оценен прирост МПК на фоне применения препарата Пролиа или ризедроната в двух группах пациентов: продолжавших длительную (три месяца и более) терапию ГКС или только начавших ее в связи с различными заболеваниями. Уже через шесть месяцев в обеих группах препарат Пролиа обеспечивал статистически значимо больший прирост МПК в поясничном отделе позвоночника, чем ризедронат. Через 24 месяца лечения деносумабом отмечалась более выраженная положительная динамика в отношении МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра по сравнению с терапией ризедронатом⁴¹. Препарат Пролиа сохраняет благоприятный профиль соотношения пользы и риска у пациентов с риском потери костной массы, обусловленной применением глюкокортикостероидов. Частота нежелательных явлений, тяжелых побочных эффектов (включая инфекции) не различалась при лечении деносумабом и ризедронатом. Частота серьезных инфекций у больных высокого риска (одновременно с ГКС применявших биологические/небиологические иммунодепрессанты) была сопоставимой. Согласно современным клиническим рекомендациям, женщинам в постменопаузе и мужчинам 50 лет и старше, которым прово-

дится или планируется длительная (более трех месяцев) терапия ГКС, лечение остеопороза назначается при наличии хотя бы одного из следующих критериев:

- ✓ возраст 70 лет и старше;
- ✓ низкоэнергетические переломы в анамнезе на фоне приема ГКС;
- ✓ суточная доза ГКС $\geq 7,5$ мг в эквиваленте к преднизолону;
- ✓ при измерении МПК Т-критерий $\leq -1,5$ SD;
- ✓ десятилетний риск основных остеопоротических переломов по FRAX с поправкой на суточную дозу ГКС превышает порог вмешательства.

У женщин детородного возраста и мужчин моложе 50 лет следует оценить суточную дозу ГКС и клинические факторы риска. Нужно обязательно назначить лечение при наличии низкоэнергетических переломов. При их отсутствии в анамнезе решение о начале терапии принимается индивидуально

на основании показателей МПК и с учетом факторов риска.

После прекращения ГКС-терапии МПК может увеличиться, риск переломов несколько снижается, но остается выше, чем в популяции. При обсуждении стратегии ведения пациентов после отмены глюкокортикостероидов следует оценивать риск переломов и/или определять МПК. При высоком риске переломов рекомендуется продолжать лечение остеопороза после прекращения приема ГКС. Согласно рекомендациям экспертов Европейского общества кальцифицированной ткани, пациенты с высоким риском переломов должны продолжать терапию препаратом Пролиа до десяти лет. В отношении пациентов, прекративших лечение, следует рассмотреть возможность назначения альтернативных антирезорбтивных препаратов для сохранения достигнутых показателей МПК.

Заключение

Препарат Пролиа (компания «Амджен») содержит деносумаб – моноклональное IgG2-антитело к RANKL. Его действие основано на регулировании системы костного ремоделирования. Пролиа – эффективный ингибитор костной резорбции. По данным многочисленных исследований, терапия деносумабом (Пролией) существенно снижает риск переломов, способствует прибавке МПК у женщин в постменопаузе, у мужчин с остеопорозом, а также у пациентов, получающих андроген- и эстрогендепривационную терапию по поводу онкологических забо-

леваний. Имеющиеся к настоящему времени данные подтверждают эффективность деносумаба в лечении остеопороза и профилактике переломов у пациентов, получавших ГКС.

Особенности механизма действия деносумаба обуславливают большее увеличение МПК во всех основных отделах скелета, чем на фоне бисфосфонатов. Лечение препаратом Пролиа в течение десяти лет ассоциировано с благоприятным профилем соотношения пользы и риска, устойчивым снижением частоты переломов, постоянным увеличением МПК и хорошей переносимостью^{3, 33, 38, 42, 43}.

⁴⁰ Overman R.A., Toliver J.C., Yeh J.Y. et al. United States adults meeting 2010 American College of Rheumatology criteria for treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Arthritis Care Res.* (Hoboken). 2014. Vol. 66. № 11. P. 1644–1652.

⁴¹ Saag K.G., Wagman R.B., Geusens P. et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6. № 6. P. 445–454.

⁴² Recknor C., Czerwinski E., Bone H.G. et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121. № 6. P. 1291–1299.

⁴³ Roux C., Hofbauer L.C., Ho P.R. et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study // *Bone.* 2014. Vol. 58. P. 48–54.

Эндокринология

Помоги ей двигаться вперед под надежной защитой Пролиа®



Начни с Пролии для долгосрочной защиты от переломов и непрерывного роста МПК в течение до 10 лет

Краткая информация о препарате ПРОЛИА® (деносуаб) раствор для подкожного введения

Регистрационный номер: ЛП-000850 от 29 мая 2019. **Фармакологические свойства.** Деносуаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). В результате деносуаб уменьшает костную резорбцию в кортикальном и губчатом слое кости. **Показания к применению.** Лечение постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин при повышенном риске переломов. У женщин в постменопаузе Пролиа® значительно снижает риск вертебральных, невертебральных переломов и переломов бедра. Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию, при повышенном риске переломов. У мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию, Пролиа® значительно снижает риск вертебральных переломов. Лечение потери костной массы, связанной с длительной терапией системными глюкокортикоидами, у взрослых пациентов при повышенном риске переломов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Гипокальциемия. Беременности период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. **Применение в период беременности и грудного вскармливания.** Пролиа® не следует применять у беременных женщин. Поскольку известно, что потенциально деносуаб может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат. **Способ применения и дозы.** Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения – см. рекомендацию по введению препарата, приведенные в одобренной инструкции по применению препарата. **Побочное действие.** *Очень часто (> 1/10):* боль в конечностях, скелетно-мышечная боль; *Часто (> 1/100, < 1/10):* инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, ишиас, запор, дискомфорт в животе, сыпь, экзема; *нечасто (> 1 из 1000 и < 1 из 100):* дивертикулит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции уха, множественные переломы позвоночника вследствие отмены лечения препаратом Пролиа; редко (> 1/10000 и < 1/1000): реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, гипокальциемия (при применении в рутинной клинической практике сообщалось о редких случаях тяжелой симптоматической гипокальциемии у пациентов с повышенным риском гипокальциемии, получающих препарат Пролиа®), остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедренной кости; *неизвестно: остеонекроз наружного слухового прохода.* **Особые указания.** Всем пациентам Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата Пролиа®. Гипокальциемия должна быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносуабом. Рекомендуется мониторинг концентрации кальция во время терапии у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии, особенно в первые недели после начала терапии. У пациентов, получающих препарат Пролиа®, возможно развитие кожных инфекций (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), требующих госпитализации. Пациентов следует инструктировать незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки. Необходимо отложить начало терапии/проведение нового курса терапии у пациентов с незажившими открытыми повреждениями мягких тканей полости рта. Перед началом терапии деносуабом у пациентов с наличием сопутствующих факторов риска необходимо проведение стоматологического обследования и превентивных стоматологических мероприятий, а также индивидуальная оценка соотношения пользы и рисков терапии деносуабом. При оценке индивидуального риска развития ОНЧ у пациента необходимо учитывать следующие факторы риска: активность лекарственного препарата, ингибирующего резорбцию костной ткани, способ введения (увеличение риска при парентеральном введении), суммарная доза антирезорбтивных препаратов. Злокачественные опухоли, сопутствующая патология, курение. Сопутствующая терапия. Недостаточная гигиена полости рта, болезни пародонта, инвазивные стоматологические процедуры. Во время лечения препаратом Пролиа® следует поддерживать адекватную гигиену полости рта, проходить регулярные стоматологические осмотры, немедленно сообщать о подвижности зубов, боли, отеках, незаживающих поражениях слизистой. В процессе терапии инвазивные стоматологические процедуры следует проводить только после тщательной оценки; необходимо избегать выполнения данных процедур непосредственно перед введением и/или сразу после введения препарата Пролиа®. План лечения пациентов с ОНЧ должен быть разработан совместно с лечащим врачом и стоматологом или челюстно-лицевым хирургом с опытом лечения ОНЧ. Следует рассмотреть вопрос о временном прекращении лечения до разрешения данного состояния и устранения факторов риска во всех случаях, когда это возможно. Атипичные переломы бедренной кости отмечались у пациенток в группе препарата Пролиа®. Атипичные переломы бедренной кости – подвертельные или диафизарные переломы проксимальной части бедренной кости – могут появляться при минимальной травме или без травмы и могут быть билатеральными. Следует инструктировать пациентов, получающих препарат Пролиа®, о необходимости сообщать о возникновении новой или необычной боли в бедре, тазобедренном суставе или паху. Пациенты, у которых возникают такие симптомы, должны быть обследованы на наличие неполных переломов бедренной кости и также должно быть исследовано контралатеральное бедро. Лица с аллергией на латекс не должны касаться резинового колпачка иглы (Производное латекса). Пролиа® содержит такое же активное вещество (деносуаб), как и Эксджива™. Пациенты, получающие Пролиа®, не должны принимать препарат Эксджива™. **За дополнительной информацией по препарату Пролиа® обращайтесь:** 000 «Амджен»: 123112, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7 этаж. Тел: +7 (495)745 04 78. Факс: +7 (499) 995 19 65

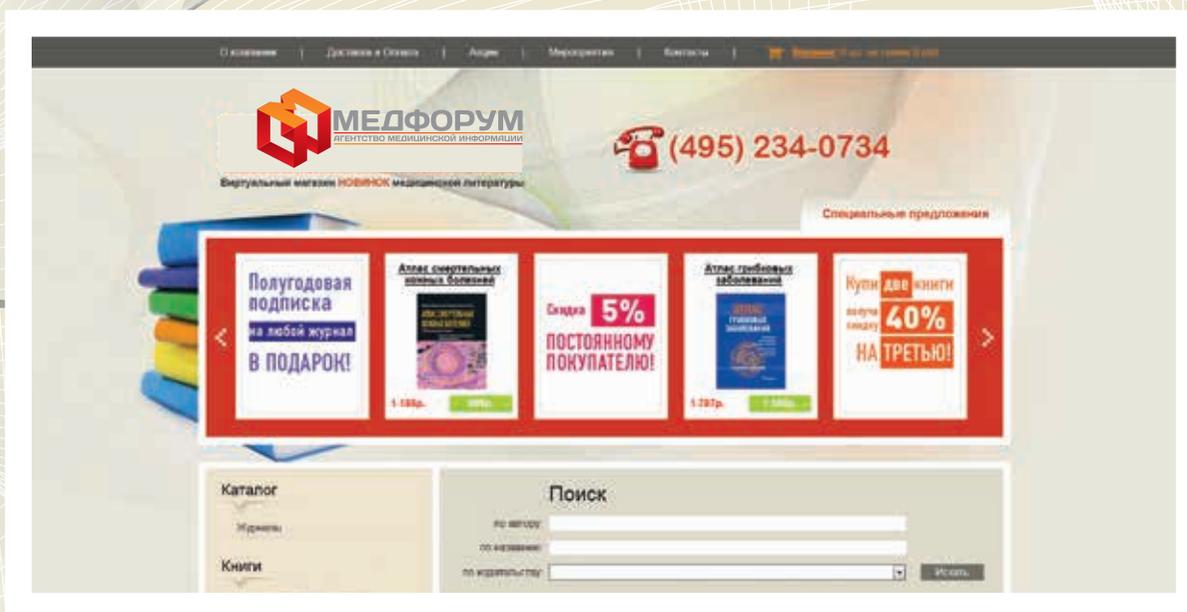
ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

AMGEN® 000 «Амджен», 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 8, строение 1, 7 этаж
Тел: +7 (495) 745 04 78; Факс: +7 (499) 995 19 65

RU-P-162-0719-076668

пролиа
деносуаб

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

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



24/09/19

**XIII ШКОЛА ЭНДОКРИНОЛОГИИ
А.М. МКРТУМЯНА**

ОБЩИМИ УСИЛИЯМИ И МНОГОФАКТОРНЫМ ПОДХОДОМ В БОРЬБЕ ПРОТИВ ДИАБЕТА

Научный руководитель:

Мкртумян Ашот Мусаелович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, член правления Московской городской ассоциации эндокринологов, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

13.00 – 18.00

Москва, посольство Беларуси,
ул. Маросейка, д. 17/6, стр. 3

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва,
Большой Каретный пер., 7

+7 495 699 14 65
+7 495 699 81 84

www.medq.ru
info@medq.ru

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

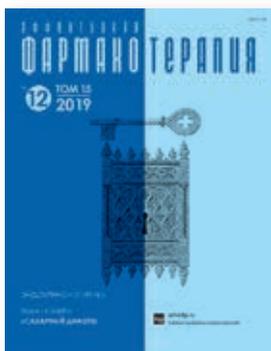
Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

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

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

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

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



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Журнал для организаторов здравоохранения