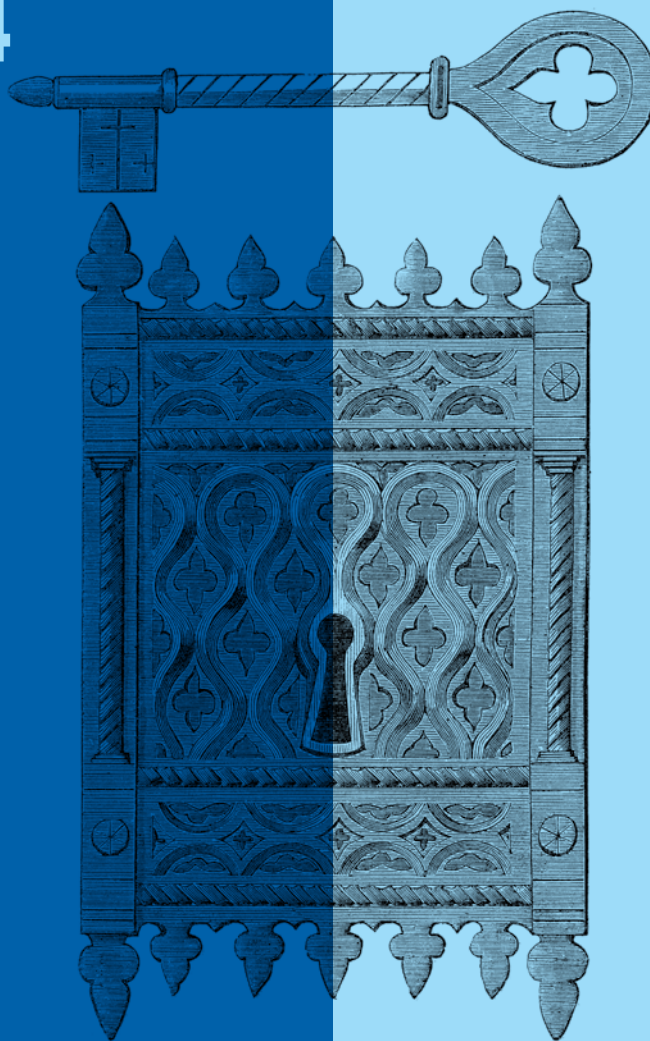


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

8

ТОМ 20
2024

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 1

Постменопаузальный
остеопороз:
фокус на ибандроновую
кислоту и ее дженерики

18

Выбор эффективной
и безопасной комбинации
с производными
сульфонилмочевины
при сахарном диабете 2 типа

32

Инновационные
стратегии
в борьбе
с метаболическим
синдромом

44



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант
прямого и непрямого
действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии^{*,2}
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион® 300 и Берлитион® 600.

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** Берлитион® 300 и Берлитион® 600 (концентрат для приготовления раствора для инфузий) назначают внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг. Перед применением содержимое ампулы (24 мл препарата) разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться в течение около 6 ч. Курс лечения составляет 2-4 недели. Берлитион® 300 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) принимают внутрь, по 600 мг (соответствует 2 таблеткам препарата) 1 раз в сутки. Препарат принимают натощак, за 30 минут до завтрака, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и возможность его повторения определяется врачом. **Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, изжога, рвота, боль в животе, диарея. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: экзема. Со стороны обмена веществ: развитие гипогликемии (в связи с улучшением утилизации глюкозы), симптомы которой включают головокружение, спутанность сознания, повышенное потоотделение, головную боль, расстройство зрения. Со стороны иммунной системы: аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница; системные аллергические реакции (вплоть до развития анафилактического шока)); аутоиммунный инсулиновый синдром у пациентов с сахарным диабетом, который характеризуется частыми гипогликемиями в условиях наличия аутоантител к инсулину. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25С, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Литература:

1. Инструкция по применению препаратов Берлитион® 300 П N011433/01-220422, препарата Берлитион® 300 П N011434/01-180222, препарата Берлитион® 600 ЛП-001615-180322.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114-121.

* для в/в формы введения

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению препаратов Берлитион® 300 П N011433/01-220422, препарата Берлитион® 300 П N011434/01-180222, препарата Берлитион® 600 ЛП-001615-180322.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>.

RU-BER-05-2022-v1-print Одобрено: сентябрь 2022 Реклама



Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 8.
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)

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-Петербург)
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)
Н.А. ДАЙХЕС, 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)
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-Петербург)
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)
К.В. ОРЛОВА, к.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 8.
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)

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)
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)
Nikolay A. DAIKHES, 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. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, 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)
Kristina V. ORLOVA, 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, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, 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, Г.Е. ИВАНОВА,
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, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

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. TABEYEV, 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. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

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, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

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, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

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

Клиническая практика

- М.Р. БЕРОВА, А.М. МКРТУМЯН
Морфологические изменения в тестикулах мужчины,
перенесшего COVID-19 6
- Л.Ю. ХАМНУЕВА, Л.С. АНДРЕЕВА, М.А. ГРЯЗНОВА,
Е.А. ДАНИЛОВА, С.Б. БУРАЕВА, Я.В. СУНЧУГАШЕВА
Синдром Иценко – Кушинга и беременность 10

Клиническая эффективность

- И.А. СКРИПНИКОВА
Место ибандроната в фармакотерапии
постменопаузального остеопороза 18
- С.В. ПОДАЧИНА, И.В. СОЛОВЬЕВА
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4:
терапевтические возможности 26

Лекции для врачей

- Е.В. БИРЮКОВА
Неоспоримая важность гликемического контроля
в эпоху органопротективной сахароснижающей терапии 32
- А.Н. ОРАНСКАЯ
Инновационные стратегии в борьбе с метаболическим
синдромом: комплексный подход к успешной терапии 44
- М.М. ТАНАШЯН, К.В. АНТОНОВА, Н.Е. СПРЫШКОВ,
А.А. ПАНИНА, О.В. ЛАГОДА, Е.П. ЩУКИНА
Диабетическая полинейропатия: от патогенеза
до патогенетической терапии 54
- Н.С. МАРТИРОСЯН, А.А. ТУЛЬСКИЙ, Ю.О. МАТВЕЕВА,
А.О. ЩЕТИНИНА, И.А. КУЗИНА, Е.В. ГОНЧАРОВА,
М.Э. ТЕЛНОВА, Н.А. ПЕТУНИНА
Заместительная терапия гипотиреоза:
назначение и показание к коррекции 64

Медицинский форум

- Потенциал влияния ингибиторов натрий-глюкозного
котранспортера 2 на метаболические нарушения
и сердечно-сосудистые исходы: дискуссия экспертов 70

Contents

Clinical Practice

- M.R. BEROEVA, A.M. MKRTUMYAN
Morphological Changes in the Testicles of a Man
Who Has Survived COVID-19 6
- L.Yu. KHAMNUEVA, L.S. ANDREEVA, M.A. GRYAZNOVA,
Ye.A. DANILOVA, S.B. BURAEVA, Ya.V. SUNCHUGASHEVA
Cushing's Syndrome and Pregnancy 10

Clinical Efficacy

- I.A. SKRIPNIKOVA
The Place of Ibandronate in the Pharmacotherapy
of Postmenopausal Osteoporosis 18
- S.V. PODACHINA, I.V. SOLOVIOVA
Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors:
Therapeutic Options 26

Clinical Lectures

- Ye.V. BIRYUKOVA
The Undiscussable Importance of Glycemic Control
in the Era of Organoprotective Hypoglycemic Therapy 32
- A.N. ORANSKAYA
Innovative Strategies in the Fight Against Metabolic Syndrome:
an Integrated Approach to Successful Therapy 44
- M.M. TANASHYAN, K.V. ANTONOVA, N.E. SPRYSHKOV,
A.A. PANINA, O.V. LAGODA, E.P. SHCHUKINA
Diabetic Polyneuropathy:
from Pathogenesis to Pathogenetic Therapy 54
- N.S. MARTIROSYAN, A.A. TULSKIY, Yu.O. MATVEYEVA,
A.O. SHCHETININA, I.A. KUZINA, E.V. GONCHAROVA,
M.E. TELNOVA, N.A. PETUNINA
Replacement Therapy for Hypothyroidism:
Purpose and Indication for Correction 64

Medical Forum

- The Potential Effect of Sodium-Glucose
Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Disorders
and Cardiovascular Outcomes: Expert Discussion 70

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





¹ ГБУЗ
«Республиканский
многопрофильный
медицинский центр»,
Южная Осетия

² ФГБОУ ВО
«Российский
университет
медицины»
Минздрава России

³ ГБУЗ
«Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова»
Департамента
здравоохранения Москвы

Морфологические изменения в тестикулах мужчины, перенесшего COVID-19

М.Р. Бероева¹, А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{2,3}

Адрес для переписки: Моника Рамазовна Бероева, monicaberoeva@yandex.ru

Для цитирования: Бероева М.Р., Мкртумян А.М. Морфологические изменения в тестикулах мужчины, перенесшего COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (8): 6–9.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-8-6-9

Многие эксперты констатируют неуклонное ухудшение репродуктивного здоровья мужчин, которое считается важным показателем демографического статуса страны. В настоящее время в России бесплодие среди семейных пар достигло 20%. При этом на долю мужского бесплодия приходится около 40%. Согласно статистике, в России суммарный коэффициент рождаемости составляет 1,4, что является низким показателем для стабилизации и прироста населения. Повторное рождение детей снизилось с 50 до 30%. Как следствие, отмечается снижение численности населения на 1 млн человек в год. Установлено, что за последние десять лет параметры семенной жидкости значительно ухудшились. Так, вдвое снизились количественные и качественные показатели эякулята, увеличились патологические формы сперматозоидов, что обусловлено ростом андрологических заболеваний у мужчин репродуктивного возраста, в том числе на фоне вирусных инфекций. На социально-экономической ситуации во многих странах мира, в том числе в России, негативно отразилась пандемия COVID-19. В частности, в период пандемии уменьшился показатель «потерянные годы потенциальной жизни». Мужчины по сравнению с женщинами потеряли около 45% лет жизни, что связано с наибольшей уязвимостью к COVID-19. Известно, что в результате данной инфекции умерло больше мужчин, при этом более молодого возраста. Вирусные инфекции усиливают окислительный стресс и гиперпродукцию цитокинов во всех тканях мужской половой системы, приводящие к нарушению проницаемости клеточных мембран, повреждению ДНК сперматозоидов, изменению экспрессии рецепторов андрогенных гормонов в тестикулах и разрушению антиоксидантного механизма защиты, что в дальнейшем обуславливает развитие мужской инфертильности.

Ключевые слова: COVID-19, репродуктивное здоровье мужчин, биопсия, бесплодие

Введение

Новая коронавирусная инфекция является острым вирусным респираторным заболеванием, вызванным новым высокопатогенным штаммом коронавирусов, который поражает не только

органы дыхания, вызывая двустороннюю вирусную пневмонию, а в 4% случаев острый респираторный дистресс-синдром, но и многие другие органы и системы, включая половую систему. Проникая в клетку хозяина, вирус инициирует



ряд патологических процессов, что осложняет течение сопутствующих хронических заболеваний [1, 2]. Согласно исследованиям китайских ученых 2020 г., из 416 пациентов с подтвержденным COVID-19 ишемическая болезнь сердца была выявлена у 10,6%, цереброваскулярная болезнь – у 5,3%, сердечная недостаточность – у 4,1%, повышение уровня кардиоспецифического тропонина – у 20%, при этом летальность составила 13,7% [3].

Известно, что мужчины более восприимчивы к новой коронавирусной инфекции и имеют более высокую летальность по сравнению с женщинами [4]. Связывание вируса с клеткой хозяина обусловлено его экспрессией к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2, который в большом количестве содержится в семенниках, клетках Лейдига и Сертоли и проникает в клетку с помощью трансмембранной протеазы серина 2, содержащейся в сперматогониях и сперматидях. Далее происходит праймирование, расщепление шиповидного S-белка коронавируса, его эндоцитоз и репликация генома [5–7].

Для нормальной жизнедеятельности сперматозоидов необходимы активные формы кислорода и цитокины в физиологических концентрациях [8]. Согласно данным литературы, инфекции усиливают перекисное окисление липидов и выработку цитокинов во всех тканях мужской половой системы, в результате нарушаются проницаемость клеточных мембран, экспрессия рецепторов андрогенных гормонов в тестикулах и антиоксидантный баланс в семенной жидкости [9, 10].

Проникая в половую клетку хозяина, коронавирус вызывает воспалительный процесс, который приводит к гиперпродукции цитокинов, и окислительный стресс, при котором в переизбытке вырабатываются активные формы кислорода. Избыточные концентрации цитокинов и активных форм кислорода губительны для сперматогенеза: снижаются активность сперматозоидов и численность нормальных форм сперматозоидов, теряется целостность ДНК сперматозоидов, что обуславливает нарушение репродуктивной функции у мужчин [11–13].

Инфекционно-воспалительные процессы в половых железах у мужчин могут быть одной из причин мужского бесплодия. Известно, что около 40% супружеских пар бездетны именно из-за мужского бесплодия. У половины бездетных пар отмечается нарушение сперматогенеза.

К сожалению, многие специалисты не углубляются в генез бесплодия в семейных парах, опираясь на идиопатическую этиологию проблемы [14–16]. В то же время с появлением новой коронавирусной инфекции эндокринологи, урологи и андрологи фиксируют увеличение количества обращений мужчин, переболевших COVID-19, по поводу нарушений репродуктивной функции.

Клинический случай

Описание

Пациент Н. 36 лет 30 января 2021 г. в экстренном порядке поступил в реанимационное отделение Республиканского многопрофильного медицинского центра с диагнозом «новая коронавирусная инфекция, двусторонняя вирусная пневмония, дыхательная недостаточность второй степени».

Больной предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, одышку в покое и при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до 39 °С, обильную потливость и озноб.

Из анамнеза известно, что указанные выше симптомы пациент отмечал на протяжении восьми дней, к врачам не обращался, лечение не получал. Мужчина страдает сахарным диабетом, наличие онкологических, других хронических заболеваний, туберкулеза, венерических заболеваний отрицает.

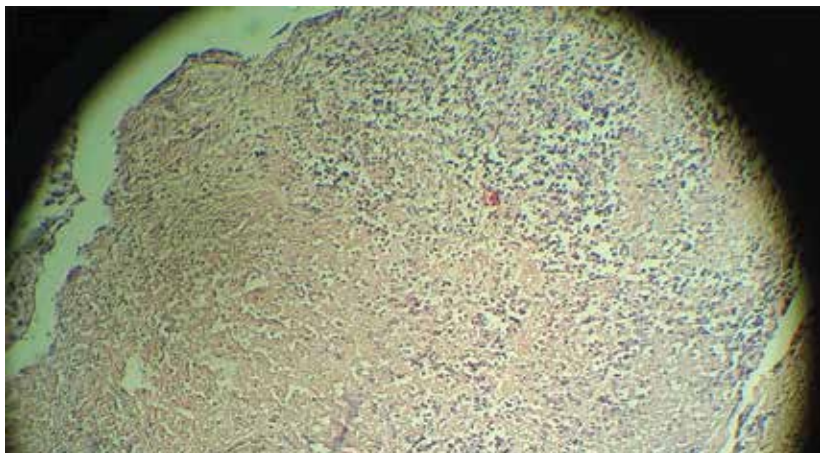
Аллергические реакции на препараты также отрицает. Не женат, детей не имеет.

Объективный статус: состояние тяжелое, сознание ясное, кожные покровы бледные, умеренной влажности, сатурация без дотации кислорода – 86%, частота дыхательных движений – 26 в минуту, артериальное давление – 140/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 98 в минуту, живот мягкий, безболезненный при пальпации, физиологические отправления в норме.

Лабораторные исследования: в общем анализе крови отмечена лейкоцитопения – $2,5 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитопения – 8,2%, в биохимическом анализе крови – повышение уровня С-реактивного белка – 149 (норма 0–5) мг/л, лактатдегидрогеназы – 1010 ед/л, D-димера – 3500 нг/мл, фибриногена – 3,75 г/л. Анализ крови на интерлейкин 6 показал повышение его уровня – 25,12 (норма менее 7,0) пг/мл. Результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) содержимого из носоглотки на COVID-19 положительный.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии. КТ-2 – определяются участки уплотнения легочной ткани по типу матовых стекол, поражено 60% легких.

Больной получал кислородотерапию: дотация увлажненного кислорода до 10 л, генно-инженерный биологический препарат олокизумаб в дозе 0,4 мл внутривенно однократно, глюкокортикоид дексаметазон в дозе 24 мг/сут внутривенно, антикоагулянт Клексан в дозе 0,4 мг два раза в день, инфузионную терапию раствором Рингера в дозе 400 мл внутривенно капельно, жаропонижающую терапию парацетамолом в дозе 500 мг перорально, гастропротекторную терапию омепразолом в дозе 20 мг три раза в день перорально, витаминотерапию аскорбиновой кислотой в дозе 500 мг/сут внутривенно.



Срез тестикул умершего больного Н. 36 лет: отек стромы яичек и очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация с деструкцией единичных канальцев, незначительное снижение численности клеток Лейдига, набухание, разрежение цитоплазмы в клетках Сертоли

На вторые сутки пребывания в реанимационном отделении состояние больного ухудшилось. Нарастала одышка, сатурация кислорода снизилась до 45%, отмечена гипотония (артериальное давление – 60/40 мм рт. ст.). Пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких.

После комплекса реанимационных мероприятий 1 февраля 2021 г. была констатирована биологическая смерть.

Вскрытие умершего проводилось в течение часа после смерти с согласия родственников.

Результаты патологоанатомического вскрытия тестикул умершего от COVID-19: в биоптате тестикул обнаружены дегенеративные изменения, отражающие воспалительный процесс абактериальной этиологии. Под микроскопом выявлено повреждение паренхимы тестикул: отек стромы яичек, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация с деструкцией единичных канальцев. В клетках Сертоли обнаружены набухание, разрежение цитоплазмы, незначительное снижение численности клеток Лейдига в семенниках, а также безъядерные участки паренхимы тестикул (рисунок).

Посмертный диагноз: основное заболевание – новая коронавирусная инфекция, подтвержденная ПЦР-тестом (U07.1), осложнения – двусторонняя

вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2, тромбоэмболия легочной артерии, дыхательная недостаточность.

Причина смерти: тромбоэмболия легочной артерии из вен малого таза.

Обсуждение

Пандемия COVID-19 вызвала серьезную обеспокоенность в мировой системе здравоохранения, что связано с негативным влиянием на многие органы и системы, в том числе на репродуктивный потенциал, особенно у мужчин.

В последнее время представлены убедительные данные о частоте патологий тестикул при COVID-19. Исследования яичек умерших подтверждают, что COVID-19 поражает не только легочную ткань, но и тестикулы [17]. В полученном биоптате тестикул у умершего мужчины 36 лет, перенесшего новую коронавирусную инфекцию, имели место признаки воспалительного процесса небактериального генеза, такие как лимфогистиоцитарная инфильтрация и дистрофические изменения паренхимы яичек.

Подобные изменения ассоциированы со снижением фертильности и сексуальной функции у мужчин.

Заключение

Выявленные изменения в биоптате тестикул умершего от COVID-19 свидетельствуют о возможности нарушения сперматогенеза у перенесших данное заболевание. Именно поэтому необходимо выявлять риски развития нарушений половой системы у мужчин репродуктивного возраста, переболевших новой коронавирусной инфекцией. ❁

Источники финансирования

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Согласие родственников пациента

Авторы настоящей статьи получили письменное согласие от родственников пациента на публикацию фотографий и медицинских данных, упоминаемых в статье.

Литература

1. Малиникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 9 (2): 18–32.
2. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (2): 221–246.
3. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашгалап В.В. и др. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (2): 17–28.
4. Dutta S., Sengupta P. SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod. Sci.* 2020; 28 (1): 23–26.



5. Конради А.О., Недошивин А.О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (4): 3861.
6. Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Тыренко В.В. и др. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Артериальная гипертензия. 2020; 26 (3): 248–262.
7. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. Metabolism. 2020; 108: 154252.
8. Nascimento J.M., Shi L.Z., Tam J., et al. Comparison of glycolysis and oxidative phosphorylation as energy sources for mammalian sperm motility, using the combination of fluorescence imaging, laser tweezers, and real-time automated tracking and trapping. J. Cell. Physiol. 2018; 217 (3): 745–751.
9. Кидун К.А., Угольник Т.С. Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе патоспермий при окислительном стрессе. Проблемы здоровья и экологии. 2013; 36 (2): 20–24.
10. Tsiporenko S.I. Influence of immunocorrection on the inflammatory process in the urogenital tract in men with infertility. Fiziol. Zh. 2013; 59 (6): 72–80.
11. Azenabor A., Ekun A.O., Akinloye O. Impact of inflammation on male reproductive tract. J. Reprod. Infertil. 2015; 16 (3): 123–129.
12. Ji G., Gu A., Wang Y., et al. Genetic variants in antioxidant genes are associated with sperm DNA damage and risk of male infertility in a Chinese population. Free Radic. Biol. Med. 2012; 52 (4): 775–780.
13. Koçak I., Yenisey Ç., Dündar M., et al. Relationship between seminal plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels with semen parameters in fertile and infertile men. Urol. Res. 2002; 30 (4): 263–267.
14. Шантанова Л.Н., Осадчук Л.В., Дашиев Б.Г. и др. Оценка репродуктивного здоровья у молодых мужчин Республики Бурятия. Acta Biomedica Scientifica. 2012; 88 (6): 44–46.
15. Jan S.Z., Hamer G., Repping S., et al. Molecular control of rodent spermatogenesis. Biochim. Biophys. Acta. 2017; 1822 (12): 1838–1850.
16. Осадчук Л.В., Клещев М.А., Темников Н.Д. и др. Высокая частота субоптимального качества спермы у жителей Сибирского района (на примере г. Новосибирска). Андрология и генитальная хирургия. 2010; 67 (3): 52–55.
17. Ибишев Х.С., Прокоп Я.О. Новая коронавирусная инфекция 2019: возможно ли влияние на репродуктивное здоровье мужчин? Вестник урологии. 2022; 10 (1): 128–134.

Morphological Changes in the Testicles of a Man Who Has Survived COVID-19

M.R. Beroeva¹, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.^{2,3}

¹ State Budgetary Healthcare Institution 'Republican Multidisciplinary Medical Center', South Ossetia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'Russian University of Medicine' of the Ministry of Health of the Russian Federation

³ State Budgetary Healthcare Institution 'A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center' Moscow Department of Health

Contact person: Monika R. Beroeva, monicaberoeva@yandex.ru

Many scientists state the steady deterioration of men's reproductive health as an important indicator of the demographic status of the country.

Infertility among married couples in Russia has reached 20%. Male infertility accounts near 40%.

According to statistics, in Russia the total fertility rate is at the level of 1.4. This is a low indicator for stabilization and population growth in the country. The birth of the second child in Russian families decreased from 50 to 30%. There is a decrease in the population by 1 million human per year.

Over the past 10 years, researchers have noted a deterioration in the parameters of seminal fluid: the quantitative and qualitative indicators of ejaculate have halved, pathological forms of spermatozoa have increased, due to the growth of andrological diseases in men of reproductive age, including those against the background of viral infections.

The COVID-19 pandemic has negatively affected the socio-economic situation in many countries of the world as well as in Russia. According to scientists, the indicator of 'lost years of potential life' decreased during the pandemic. Men have lost about 45% of their life years compared to women, which is associated with the greater vulnerability to COVID-19 infection. As a result, more men die at a younger age. It is known that viral infections increase oxidative stress and hyperproduction of cytokines in all tissues of the male reproductive system, leading to impaired permeability of cell membranes, damage to sperm DNA, impaired expression of androgen hormone receptors in testicles and destruction of the antioxidant defense mechanism, which further leads to male infertility.

Keywords: COVID-19, reproductive health of men, biopsy, infertility



¹ ФГБОУ ВО
«Иркутский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России

² ГБУЗ
«Иркутская орден
„Знак Почета“
областная
клиническая
больница»

Синдром Иценко – Кушинга и беременность

Л.Ю. Хамнуева, д.м.н., проф.¹, Л.С. Андреева, к.м.н.¹,
М.А. Грязнова, к.м.н.¹, Е.А. Данилова², С.Б. Бураева², Я.В. Сунчугашева¹

Адрес для переписки: Мария Александровна Грязнова, gryaznova_81@inbox.ru

Для цитирования: Хамнуева Л.Ю., Андреева Л.С., Грязнова М.А. и др. Синдром Иценко – Кушинга и беременность. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (8): 10–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-8-10-16

Диагностика синдрома Иценко – Кушинга во время беременности сложна из-за имеющегося физиологического гиперкортицизма, характерного для нормального течения беременности, а также из-за существенных ограничений при проведении гормонального анализа и выбора методов визуализации. Эндогенный гиперкортицизм во время беременности связан с повышенным риском как для плода (недоношенность, задержка внутриутробного развития, самопроизвольный аборт), так и для матери (развитие артериальной гипертензии, гестационного сахарного диабета, преэклампсии, остеопороза, психических расстройств и др.).

В статье рассматривается клинический случай течения синдрома Иценко – Кушинга у молодой женщины во время беременности. Заболевание сопровождалось метаболическими и гемодинамическими нарушениями, которые привели к развитию тяжелой преэклампсии в третьем триместре и стали причиной экстренного родоразрешения путем кесарева сечения. Своевременную диагностику заболевания затрудняло состояние беременности, ограничивающее спектр гормональных исследований и методов визуализации, а также действующий на тот момент времени особый противоэпидемический режим в учреждениях здравоохранения, связанный с новой коронавирусной инфекцией.

Случаи выявления синдрома Иценко – Кушинга во время беременности редки, поэтому в статье также обобщены актуальные рекомендации по диагностике эндогенного гиперкортицизма у беременных, предлагающие в качестве возможных критериев ночные уровни кортизола в слюне или полуночные уровни кортизола в сыворотке крови, а также уровни кортизола в суточной моче с превышением в три раза верхних границ нормы. Ночной подавляющий тест с дексаметазоном во время беременности не показан.

Ключевые слова: клинический случай, синдром Иценко – Кушинга, беременность, кортикостерома, односторонняя адреналэктомия, гиперкортицизм

Введение

Синдром Кушинга (СК) возникает в результате длительного воздействия избытка глюкокортикоидных гормонов – экзогенного или эндогенного источника избыточного уровня кортизола. Эндогенный СК может быть связан с зависимой или независимой от адренокортикотропного гормона (АКТГ) гиперпродукцией кортизола [1]. Данная патология встречается относительно редко. Предполагаемая ежегодная заболеваемость составляет 1,2–3,2 случая на 1 млн человек [2]. Самой частой причиной являет-

ся АКТГ-зависимый гиперкортицизм: около 60–70% случаев приходится на болезнь Иценко – Кушинга, 5–10% – на АКТГ-эктопический синдром. При этом первичное поражение надпочечников (синдром Иценко – Кушинга) отмечается в 20–30% случаев эндогенного гиперкортицизма [3].

В отсутствие лечения смертность от синдрома Кушинга достигает 50% в течение пяти лет [4]. Длительный гиперкортицизм оказывает существенное влияние как на течение сопутствующей патологии, так и на общую выживаемость, поэтому важное



значение придается ранней диагностике и своевременно назначенному лечению [5, 6].

При ряде состояний диагностика СК может быть затруднительна, в частности при беременности.

Беременность при СК наступает крайне редко вследствие отрицательного влияния гиперкортицизма на репродуктивную систему [7].

При проведении систематического поиска статей в библиотеке MEDLINE G. Kyriakos и соавт. обнаружили только 35 сообщений в период с 2010 по 2020 г. о случаях СК у беременных [8]. Используя ключевые слова «Кушинг и беременность», F. Saimari и соавт. было найдено 168 источников, опубликованных с января 1952 г. по апрель 2015 г. и содержащих данные о 220 пациентах и 263 беременных с активным СК во время беременности и в анамнезе. Основной причиной активного СК во время беременности была аденома надпочечников (44,1%) [9]. Ранее M.A. Buescher и соавт. также указывали на то, что аденома надпочечников лежит в основе примерно 40–50% случаев развития СК у беременных по сравнению с 15% случаев у небеременных женщин [10].

Известно, что нормальная беременность сопровождается физиологической активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что приводит к повышению уровня кортизола и АКТГ и, как следствие, затрудняет диагностику СК [11]. В исследовании E.M. Scott и соавт. подтверждено значительное повышение уровня общего и свободного кортизола в сыворотке крови, а также значительное повышение уровня кортизола в слюне на поздних сроках беременности в течение дня, но с сохранением суточных колебаний [12].

Трудности с диагностикой гиперкортицизма во время беременности связаны с совпадением симптоматики, а задержка таковой – с риском развития таких физиологических и патофизиологических состояний, как артериальная гипертензия, гипергликемия, увеличение веса, появление ярких стрий и перепады настроения.

Следует также учитывать, что при беременности гормональный анализ и методы визуализации имеют свои ограничения.

В связи со сказанным выше особый интерес может представлять клинический случай, отражающий трудности диагностики и лечения беременных с гиперкортицизмом.

Клинический случай

Описание

Пациентка В. 25 лет в 2020 г. наблюдалась акушером-гинекологом по поводу первой беременности.

В первом триместре регулярно посещала женскую консультацию, жалоб не предъявляла, беременность протекала без особенностей.

Во втором триместре неоднократно фиксировалось повышение артериального давления (АД) до 190–200/100–110 мм рт. ст. При быстрой ходьбе, выполнении рутинной работы по дому беспокоили учащенное сердцебиение (до 150 уд/мин), одышка,

дискомфортные ощущения в области сердца. Была назначена антигипертензивная терапия (метилдопа в дозе 250 мг три раза в день). АД стабилизировалось до 140–150/85–90 мм рт. ст.

После 12-й недели отмечена выраженная прибавка массы тела, которая за весь период беременности составила около 30 кг. Значимо изменилась внешность – округлилось лицо, увеличилось отложение жира на животе, похудели ноги и руки. На коже живота, бедер, ягодичной и аксиллярных областей, молочных желез появились багрово-синюшные стрии. Наблюдался также отек нижних конечностей.

В третьем триместре установлен диагноз «гестационный сахарный диабет». Назначен инсулин ультракороткого действия (аспарт в дозе 4 ЕД подкожно перед завтраком, обедом и ужином с коррекцией дозы в зависимости от количества съеденных хлебных единиц) и инсулин длительного действия (гларгин 100 ЕД/мл в дозе 12 ЕД/сут).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости выявило объемное образование левого надпочечника.

С учетом трудностей диагностики эндогенного гиперкортицизма, обусловленных протекающей беременностью и ограничениями в доступности амбулаторной помощи из-за эпидемии новой коронавирусной инфекции, дальнейшее обследование было отложено до послеродового периода.

В связи с ухудшением состояния из-за развития тяжелой преэклампсии, сопровождающейся повышением АД до 200/120 мм рт. ст., протеинурией до 4,8 г/л в общем анализе мочи и выраженной отечностью лица, верхних и нижних конечностей, на сроке 35–36 недель проведено преждевременное родоразрешение путем кесарева сечения.

На основании данных медицинской документации выполнены нижнесрединная лапаротомия, кесарево сечение по Дерфлеру, вакуумная аспирация.

В первые часы после оперативного вмешательства открылось гипотоническое маточное кровотечение, в связи с чем были проведены баллонная тампонада полости матки и гемотрансфузия. Общая кровопотеря составила 1400 мл.

Родилась здоровая девочка весом 2800 кг, ростом 49 см. Течение послеоперационного периода без осложнений. Пациентка выписана домой на седьмые сутки. Состояние ребенка оценивалось как удовлетворительное.

При выписке в связи с сохраняющейся артериальной гипертензией (АГ) рекомендован прием метилдопы в дозе 500 мг четыре раза в день, в связи с анемией – прием препаратов железа.

Уровень глюкозы в крови нормализовался через месяц после родоразрешения, поэтому инсулинотерапия была отменена.

В послеродовом периоде вес матери уменьшился на 10 кг.

Через две недели после выписки из перинатального центра пациентка В. была направлена на дообследование.



В декабре 2020 г. выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) надпочечников с толщиной реформатированных срезов 1,0–3,0 мм и последующим трехмерным анализом изображений мультипланарной и объемной реконструкций с внутривенным введением контрастного вещества. На медиальной ножке левого надпочечника определялось объемное образование до 57 × 37 × 43 мм, нативная плотность – 38 ед Н, после контрастирования – 53 ед Н. Заключение: объемное образование левого надпочечника.

Вследствие эпидемии новой коронавирусной инфекции и особого противоэпидемического режима в учреждениях здравоохранения больная была направлена на углубленное обследование только в сентябре 2021 г. У пациентки В. сохранялась неудовлетворительно контролируемая АГ. На фоне приема назначенной антигипертензивной терапии регистрировалось повышение АД до 180/100 мм рт. ст. Появилась клиника гирсутизма: рост волос на подбородке и по белой линии живота.

В сентябре 2021 г. проведена повторная МСКТ надпочечников. В проекции медиальной ножки левого надпочечника определялось объемное образование размером 57 × 65 × 45 мм, нативная плотность – 38 ед Н. Заключение: МСКТ-картина объемного образования левого надпочечника. По сравнению с исследованием, проведенным в декабре 2020 г., отмечено увеличение размеров образования (рис. 1).

При исследовании гормонального статуса выявлено повышение уровня кортизола в сыворотке крови, уровня кортизола в слюне, а также снижение уровня АКТГ. Так, уровень кортизола в сыворотке крови составил 1367 (референсный интервал (РИ) от 260 до 720) нмоль/л, вечерний уровень свободного кортизола в слюне – 29,9 (РИ менее 9,4) нмоль/л, АКТГ – менее 5 (РИ от 0 до 46) пг/мл.

Для дообследования, уточнения диагноза и определения тактики ведения пациентка В. была направле-

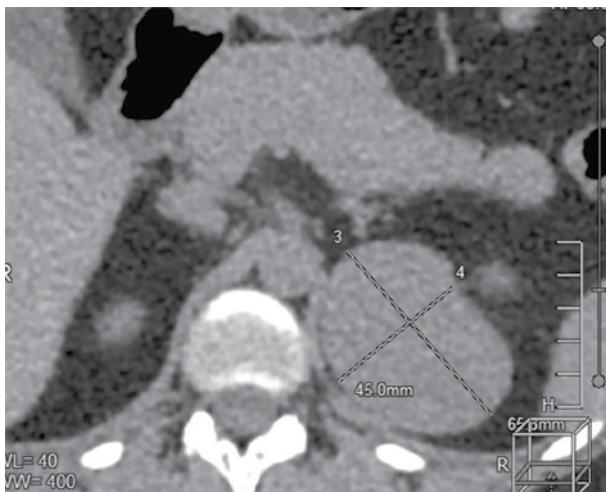


Рис. 1. Объемное образование левого надпочечника по данным мультиспиральной компьютерной томографии

на на госпитализацию в отделение эндокринологии ГБУЗ «Иркутская ордена „Знак Почета“ областная клиническая больница» со следующим диагнозом: объемное образование левого надпочечника, кортикоостерома, синдром Иценко – Кушинга, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия третьей степени, второго риска, хроническая сердечная недостаточность нулевого функционального класса.

В сентябре 2021 г. пациентка поступила в эндокринологическое отделение с жалобами на повышение АД до 180/100 мм рт. ст., учащенную частоту сердечных сокращений, увеличение массы тела на 30 кг за период беременности и снижение веса в послеродовом периоде только на 10 кг, наличие стрий в области живота, молочных желез, подмышечных впадин, бедер, ягодиц, а также на избыточный рост волос на лице, животе и спине.

При осмотре обращало внимание распределение подкожно-жирового слоя по диспластичному типу с преимущественным отложением жира на лице, шее, животе, спине (климактерический горбик). На животе, бедрах, ягодичной и аксиллярных областях, молочных железах – множественные стрии багрового цвета шириной около 1 см. Лицо лунообразное, щеки багрово-красного цвета. Окружность талии – 95 см. Результаты лабораторных общеклинических и биохимических анализов свидетельствовали о характерных для гиперкортицизма изменениях. В общем анализе крови определялось повышение абсолютного числа лейкоцитов до 14,9 (РИ от 4,0 до 8,8) × 10⁹/л, эритроцитов до 5,14 (РИ от 3,9 до 4,7) × 10¹²/л, тромбоцитов до 432 (РИ от 150 до 400) × 10⁹/л, а также уровня гемоглобина до 152 г/л. Отмечались изменения лейкоцитарной формулы с увеличением содержания нейтрофилов до 73,6 (РИ от 47,0 до 72,0)%, базофилов до 2,2 (РИ от 0,0 до 1,0)%, снижением уровня лимфоцитов до 16,4 (РИ от 19,0 до 37,0)% и значительным уменьшением концентрации эозинофилов до 0,3 (РИ от 0,5 до 5,0)%, скорости оседания эритроцитов до 7 (РИ менее 20) мм/ч.

Зафиксирована выраженная дислипидемия: увеличение уровня общего холестерина до 6,8 (РИ от 3,6 до 6,0) ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до 3,8 (РИ от 2,8 до 3,5) ммоль/л, значительное повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) до 1,7 (РИ от 0,0 до 0,9) ммоль/л и триглицеридов до 3,7 (РИ от 0,4 до 1,8) ммоль/л. Коэффициент атерогенности составил 4,3 (РИ от 2,5 до 3,5).

Нарушений углеводного обмена на момент госпитализации не зарегистрировано.

В сыворотке крови также определены уровни гормонов: кортизол утром – 1108 (РИ от 260 до 720) нмоль/л, кортизол вечером – 1210 (РИ от 50 до 350) нмоль/л, АКТГ – менее 5 (РИ менее 46) пг/мл. Ночной подавляющий тест с дексаметазоном (1 мг) показал отсутствие подавления кортизола – 1015 нмоль/л. Диагностическое пороговое значение cut-off – менее 50 нмоль/л.

Для проведения дифференциального диагноза исследованы метилированные катехоламины плазмы, значения которых находились в пределах референсных.



Уровень альдостерона составил 402 (РИ от 30 до 355 в положении стоя) пг/мл, активность ренина плазмы – 2,90 (РИ от 0,48 до 4,88 в положении стоя два часа) нг/мл/ч, альдостерон-рениновое соотношение – 138,62 при общепринятом cut-off в случае первичного гиперальдостеронизма 300 для данных единиц измерения. Таким образом, гиперальдостеронизм имел вторичный генез [13]. Уровень калия в плазме крови находился в референсных пределах – 4,62 ммоль/л.

По данным эхокардиографии выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка. Консультирована кардиологом, установлен следующий диагноз: симптоматическая артериальная гипертензия второй степени, первой стадии, первого риска, хроническая сердечная недостаточность нулевого функционального класса.

Проведена коррекция антигипертензивной терапии. Назначены периндоприл в дозе 10 мг/сут, бисопролол в дозе 5 мг/сут, индапамид в дозе 2,5 мг/сут, амлодипин в дозе 10 мг/сут.

Исходя из клинико-anamnestических данных, результатов лабораторного и инструментального обследования, был установлен диагноз «АКТГ-независимый синдром Иценко – Кушинга (кортикостерома левого надпочечника)». Рекомендовано оперативное лечение.

После получения согласия на операцию пациентка была переведена в отделение портальной гипертензии ГБУЗ «Иркутская ордена „Знак Почета“ областная клиническая больница» для хирургического лечения. Односторонняя адреналэктомия слева лапаротомным доступом проведена 5 октября 2021 г.

По результатам морфологического исследования в левом надпочечнике подтверждено наличие образования размером 80 × 50 × 40 мм (рис. 2). Гистологическое заключение: кортикостерома (рис. 3).

Послеоперационный период протекал без осложнений. АД нормализовалось до 120–130/80–90 мм рт. ст., отсутствовала одышка, частота сердечных сокращений была в пределах нормы. Уровень калия в крови составил 4,0 (РИ от 3,5 до 5,2) ммоль/л, натрия – 149 (РИ от 135 до 145) ммоль/л.

В периоперационном периоде проводилось введение глюкокортикостероидов. Антигипертензивная терапия была отменена на второй день после операции.

Пациентка В. была выписана из стационара на восьмые сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

При динамическом наблюдении у эндокринолога в феврале 2023 г. больная не предъявляла жалоб, отмечала снижение массы тела с 72 до 56 кг, восстановление менструального цикла, нормализацию АД без приема каких-либо антигипертензивных препаратов. При осмотре кожных покровов были заметны бледные стрии на передней брюшной стенке и бедрах. Показатели углеводного обмена, общего кортизола в крови и АКТГ находились в пределах референсных значений.



Рис. 2. Макропрепарат: левый надпочечник с объемным образованием 80 × 50 × 40 мм

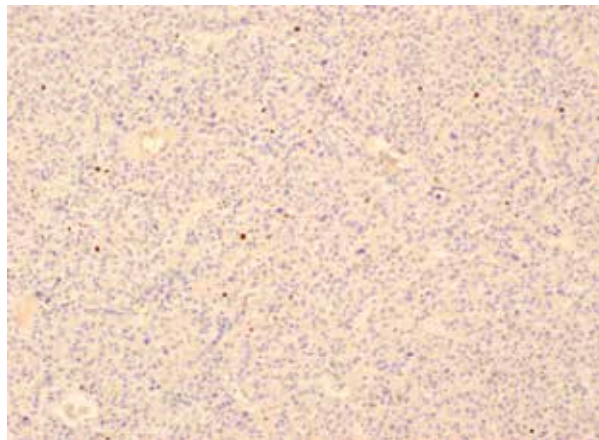


Рис. 3. Микропрепарат: гистологическая картина роста кортикостеромы с умеренным ядерным полиморфизмом, митотической активности нет, пролиферативная активность низкая (Ki67+ в единичных клетках), единичные ишемические некрозы

Обсуждение

Синдром Иценко – Кушинга чрезвычайно сложно диагностировать во время беременности, поскольку происходит физиологичное повышение уровня глюкокортикоидов [7, 14, 15]. Начиная с первого триместра гестации плацента секретирует кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) в кровоток матери, который достигает максимальной концентрации во втором и третьем триместрах [16, 17]. Это приводит к увеличению КРГ циркулирующей плазмы в 1000 раз [18]. КРГ плаценты молекулярно идентичен материнскому КРГ и стимулирует гипофиз матери, а затем надпочечники [16, 17]. На поздних сроках беременности выработка КРГ у матери снижается в ответ на повышенный уровень кортизола, что приводит к десенсибилизации кортикотрофов [11, 16]. В печени под влиянием эстрогенов вдвое увеличивается синтез кортизолсвязывающего глобулина и уменьшается клиренс кортизола. Как следствие, к 26-й неделе гестации уровень общего кортизола в плазме крови повышается втрое. При этом увеличивается не только синтез кортизола, но и количество кортизола в плазме крови [19]. Регистрируется также повышенное содержание КРГ, АКТГ, кортизола и свободного кортизола в моче [14]. В частности, в работе T. Vguc и соавт.



показано повышение уровня кортизола в плазме крови и свободного кортизола в моче в два-три раза. Вышеописанный механизм формирования физиологического гиперкортицизма во время гестации обуславливает такие проявления, как стрии, увеличение массы тела, которые встречаются и при нормальном течении беременности. Поэтому на сегодняшний день диагностика эндогенного гиперкортицизма у беременных остается диагностической проблемой [20].

Анализ анамнеза нашей пациентки позволяет заподозрить наличие эндогенного гиперкортицизма во время беременности. Так, во втором триместре у женщины появились следующие характерные признаки: повышение АД до 200/110 мм рт. ст., значимое изменение внешности вследствие диспластичного перераспределения жира (лунообразное лицо, климатический горбик, отложение жира на животе, истончение жировой клетчатки на руках и ногах), образование множественных багрово-синюшных стрий не только на животе, но и на бедрах, в ягодичной и аксиллярных областях, на молочных железах, выраженная прибавка массы тела, нарушение углеводного обмена.

Фиолетовые стрии (особенно на участках, отличных от живота), проксимальная миопатия, истончение кожи, образование синяков и патологические переломы не считаются типичными для беременности и могут использоваться в качестве критериев СК [14]. Изменение показателей крови также должно находиться в фокусе внимания врачей.

Лейкоцитоз в общем анализе крови при эндогенном гиперкортицизме встречается примерно в 40% случаев, поскольку глюкокортикоидные рецепторы экспрессируются в лейкоцитах и, как известно, играют роль в клеточной адгезии и рекрутировании лейкоцитов из костного мозга [21].

Дислипидемия также является одним из признаков СК. У пациентов наблюдается увеличение циркулирующих ЛПОНП, ЛПНП с последующим повышением уровня триглицеридов и общего холестерина. Патогенетические механизмы дислипидемии включают прямое и косвенное воздействие кортизола на липолиз, продукцию и циркуляцию свободных жирных кислот, синтез ЛПОНП и накопление жира в печени. АМФ-активируемая протеинкиназа опосредует многие метаболические изменения, индуцированные глюкокортикоидами [22, 23].

Таким образом, наличие лейкоцитоза, выраженной дислипидемии в совокупности с другими симптомами эндогенного гиперкортицизма вносит свой вклад в пользу диагностики СК у пациентки В.

Активный СК во время беременности связан не только с повышенным риском для плода, включающим недоношенность, задержку внутриутробного развития, самопроизвольный выкидыш, внутриутробную смерть, но и для матери [8, 20]. В двух больших обзорах сообщалось о множественных осложнениях у пациенток, таких как артериальная гипертензия (40–68%), гестационный сахарный

диабет (25–37%), преэклампсия (14–27%), остеопороз (5%), психические расстройства (4%), сердечная недостаточность (3%), раневые инфекции (2%) и смерть (2%) [9, 24].

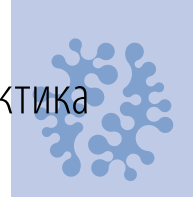
У пациентки В. в третьем триместре был диагностирован гестационный сахарный диабет, требующий назначения инсулинотерапии.

На 35–36-й неделях гестации состояние женщины резко ухудшилось в связи с развитием тяжелой преэклампсии, сопровождающейся повышением АД до 200/120 мм рт. ст. и выраженными системными расстройствами. Поэтому было принято решение о преждевременном родоразрешении путем кесарева сечения, осложнившегося гипотоническим маточным кровотечением в первые часы после операции, что потребовало проведения гемотрансфузии и баллонной тампонады полости матки.

Данная клиническая ситуация не является исключительной и, соответственно, актуализирует необходимость своевременной диагностики СК у беременных. Развитие характерных для СК клинических симптомов должно мотивировать врачей, наблюдающих беременную, к проведению дифференциальной диагностики физиологического и эндогенного гиперкортицизма.

Избыточную выработку кортизола в тестах необходимо интерпретировать с осторожностью, при этом использовать адаптированные верхние границы нормы для беременных. Для постановки диагноза требуется «высокий индекс подозрения» на СК [7]. Следует отметить, что, несмотря на значительное повышение выработки кортизола, суточный ритм его секреции во время гестации остается неизменным [19], в то время как у беременных с СК циркадный ритм секреции нарушается. В связи с этим некоторые авторы предлагают использовать ночной уровень кортизола в слюне или полуночный уровень кортизола в плазме крови в качестве возможных диагностических тестов [20, 25, 26]. Исследование содержания кортизола в слюне может быть оправданным для оценки уровня кортизола во время беременности и ремиссии СК после хирургического лечения [26, 27]. Так, L. Lopes и соавт. установили, что при нормальной беременности уровень кортизола в слюне, определяемый поздно ночью, в два раза выше. Кроме того, были определены триместровые пороговые значения для диагностики СК при использовании набора для иммуноферментного анализа кортизола Salimetrics® (Salimetrics, LLC) – 7,0, 7,2 и 7,9 нмоль/л для первого, второго и третьего триместров соответственно, которые имели чувствительность 80–92% и специфичность 93–100% [27].

Во время беременности не рекомендуется использовать ночной подавляющий тест с дексаметазоном, поскольку у здоровых женщин наблюдается ослабление подавления кортизола. Высокий уровень ложноположительных результатов ограничивает их ценность для диагностики патологической гиперкортициемии при беременности [14].



Одним из диагностических маркеров эндогенного гиперкортицизма у беременных может быть повышение уровня суточного кортизола в моче в три раза и более верхней границы нормы. Установлено, что уровень суточной экскреции кортизола с мочой при нормальном течении беременности в первом триместре находится в пределах референсных значений, во втором и третьем триместрах увеличивается в три раза [25].

Следующий этап диагностики – использование визуализирующих методов исследования, которые при беременности приобретают особую значимость в связи с объективными ограничениями применения лабораторных методов. Однако выбор метода визуализации ограничен из-за высокой лучевой нагрузки при проведении компьютерной томографии и тератогенности контрастных веществ [7]. Ультразвуковое исследование не имеет ограничений при беременности, при этом чувствительность этого метода для выявления образований надпочечников составляет 89–97%.

В описываемом нами случае пациентке в третьем триместре было проведено УЗИ органов брюшной полости, которое и выявило объемное образование левого надпочечника.

Магнитно-резонансная томография и мультиспиральная компьютерная томография имеют примерно одинаковую специфичность (70–80%) и чувствительность (90–100%).

Для снижения радиационного воздействия на плод предпочтительны УЗИ или магнитно-резонансная томография. Контрастное усиление у беременных не проводится [15].

Оптимальным методом лечения синдрома Иценко – Кушинга во время беременности является хирургическая

резекция аденомы надпочечников во втором триместре. Оперативное вмешательство целесообразно проводить около 24-й недели гестации, чтобы снизить риск осложнений как у матери, так и у плода [7, 15, 20]. Необходимо отметить, что некоторые авторы предлагают использовать этот метод лечения даже в третьем триместре [28]. При легком течении СК операцию можно отложить до окончания родов. Фармакотерапия должна быть направлена на контроль метаболических осложнений гиперкортицизма, таких как гипертония и гипергликемия [7].

Заключение

Приведенный клинический случай демонстрирует сложности диагностики СК, а также необходимость предоставления актуальной информации эндокринологам, терапевтам, акушерам-гинекологам об особенностях лабораторных и инструментальных методов исследования эндогенного гиперкортицизма у беременных. Лечение должно быть индивидуальным и проводиться многопрофильной командой в центре, имеющем опыт работы с женщинами, относящимися к группе высокого риска развития СК. ❁

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в медицинском журнале.

Литература

1. Lacroix A., Feelders R.A., Stratakis C.A., Nieman L.K. Cushing's syndrome. Lancet. 2015; 386 (9996): 913–927.
2. Nakami O.A., Ahmed S., Karavitaki N. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2021; 35 (1): 101521.
3. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2015; 61 (2): 55–77.
4. Flowers K.C., Shipman K.E. Pitfalls in the diagnosis and management of hypercortisolism (Cushing syndrome) in humans. A review of the laboratory medicine perspective. Diagnostics (Basel). 2023; 13 (8): 1415.
5. Balomenaki M., Margaritopoulos D., Vassiliadi D.A., Tsagarakis S. Diagnostic workup of Cushing's syndrome. J. Neuroendocrinol. 2022; 34 (8): e13111.
6. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
7. Younes N., St-Jean M., Bourdeau I., Lacroix A. Endogenous Cushing's syndrome during pregnancy. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2023; 24 (1): 23–38.
8. Kyriakos G., Farmaki P., Voutyritsa E., et al. Cushing's syndrome in pregnancy: a review of reported cases. Endokrynol. Pol. 2021; 72 (1): 64–72.
9. Caimari F., Valassi E., Garbayo P., et al. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. Endocrine. 2017; 55 (2): 555–563.
10. Buescher M.A., McClamrock H.D., Adashi E.Y. Cushing syndrome in pregnancy. Obstet. Gynecol. 1992; 79 (1): 130–137.
11. Lindsay J.R., Nieman L.K. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. Endocr. Rev. 2005; 26 (6): 775–799.
12. Scott E.M., McGarrigle H.H., Lachelin G.C. The increase in plasma and saliva cortisol levels in pregnancy is not due to the increase in corticosteroid-binding globulin levels. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 71 (3): 639–644.



13. Funder J.W., Carey R.M., Mantero F., et al. Management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (5): 1889–1916.
14. Hamblin R., Coudren A., Fountas A., Karavitaki N. The diagnosis and management of Cushing's syndrome in pregnancy. *J. Neuroendocrinol.* 2022; 34 (8): e13118.
15. Xu S., Liu M., Xu J., et al. Pregnancy complicated with adrenal adenoma causing ACTH-independent Cushing's syndrome, accompanied by obstetric antiphospholipid syndrome and severe pre-eclampsia: case report and literature review. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023; 14: 1147316.
16. Duthie L., Reynolds R.M. Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and postpartum: influences on maternal and fetal outcomes. *Neuroendocrinology.* 2013; 98 (2): 106–115.
17. Jung C., Ho J.T., Torpy D.J., et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (5): 1533–1540.
18. Hillhouse E.W., Grammatopoulos D.K. Role of stress peptides during human pregnancy and labour. *Reproduction.* 2002; 124 (3): 323–329.
19. Мельниченко Г.А., Семичева Т.В., Фадеев В.В., Чеботникова Т.В. Применение глюкокортикоидов во время беременности. *Вестник репродуктивного здоровья.* 2008; 1–2: 7–17.
20. Brue T., Amodru V., Castinetti F. Management of endocrine disease: management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. *Eur. J. Endocrinol.* 2018; 178 (6): R259–R266.
21. Masri-Iraqi H., Robenshtok E., Tzvetov G., et al. Elevated white blood cell counts in Cushing's disease: association with hypercortisolism. *Pituitary.* 2014; 17 (5): 436–440.
22. Arnaldi G., Scandali V.M., Trementino L., et al. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010; 92 Suppl. 1: 86–90.
23. Newman C.B. Effects of endocrine disorders on lipids and lipoproteins. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023; 37 (3): 101667.
24. Lindsay J., Jonklaas J., Oldfield E.H., Nieman L.K. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (5): 3077–3083.
25. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (5): 1526–1540.
26. Raff H. Cushing's syndrome: diagnosis and surveillance using salivary cortisol. *Pituitary.* 2012; 15 (1): 64–70.
27. Lopes L.M.L., Francisco R.P.V., Galletta M.A.K., et al. Determination of nighttime salivary cortisol during pregnancy: comparison with values in non-pregnancy and Cushing's disease. *Pituitary.* 2016; 19 (1): 30–38.
28. Sammour R.N., Saiegh L., Matter I., et al. Adrenalectomy for adrenocortical adenoma causing Cushing's syndrome in pregnancy: a case report and review of literature. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012; 165 (1): 1–7.

Cushing's Syndrome and Pregnancy

L.Yu. Khamnueva, MD, PhD, Prof.¹, L.S. Andreeva, PhD¹, M.A. Gryaznova, PhD¹, Ye.A. Danilova², S.B. Buraeva², Ya.V. Sunchugasheva¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'Irkutsk State Medical University' of the Ministry of Health of the Russian Federation

² State Budgetary Healthcare Institution 'Irkutsk order 'Badge of Honor' Regional Clinical Hospital'

Contact person: Mariya A. Gryaznova, gryaznova_81@inbox.ru

Diagnosis of Cushing's syndrome in pregnancy is difficult because of the physiologic hypercortisolism that is characteristic of normal pregnancy, as well as significant limitations in hormone analysis and visualization techniques. At the same time, endogenous hypercortisolism during pregnancy is associated with both increased risk for the fetus (prematurity, delayed intrauterine development, spontaneous abortions) and a high level of complications for the mother's organism, such as arterial hypertension, gestational diabetes, preeclampsia, osteoporosis, psychiatric disorders, etc.

The article considers a clinical case of Cushing's syndrome during pregnancy in a young woman. The course of the disease was accompanied by metabolic and hemodynamic disorders, which led to the development of severe preeclampsia in the third trimester and caused emergency delivery by cesarean section in the patient. Timely diagnosis of the disease was hindered by the condition of pregnancy, which limited the range of hormonal studies and visualization methods, as well as by the special anti-epidemic regime at the time in health care facilities due to a new coronavirus infection. Cases of Cushing's syndrome detection during pregnancy are rare.

The article summarizes current recommendations for the diagnosis of endogenous hypercortisolism during pregnancy, suggesting such tests as late-night salivary cortisol levels or midnight serum cortisol levels, as well as cortisol in daily urine (3-fold or higher than the upper limit of normal) as possible diagnostic tests. Late-night suppressive test with dexamethasone is not recommended during pregnancy.

Keywords: case report, Cushing's syndrome, pregnancy, corticosteroma, unilateral adrenalectomy, hypercortisolism



ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

XVII РЕГИОНАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ

Мать и Дитя

26–28 ИЮНЯ
2024 ГОДА

ОЧНЫЙ ФОРМАТ г. Волгоград

ПЛОЩАДЬ ПАВШИХ БОРЦОВ, Д. 1

ФГБОУ ВО «ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ



Руководители форума



Директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор
Сухих Г.Т.



Президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор
Серов В.Н.

РЕКЛАМА

Участие в научной программе
Баранов Игорь Иванович
i_baranov@oparina4.ru

Менеджер проекта
Анастасия Князева
+7 (495) 721-88-66 (112)
+7 (926) 611-23-94
knyazeva@medievent.ru

Регистрация участников
Николай Скибин
+7 (495) 721-88-66 (111)
+7 (929) 646-51-66
reg@medievent.ru

Менеджер по рекламе и PR
+7 (495) 721-88-66 (125)
+7 (926) 611-23-59
pr@medievent.ru



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Ивент» | +7 (495) 721-88-66 | mail@medievent.ru
Подробнее на сайте mother-child.ru и medievent.ru





Место ибандроната в фармакотерапии постменопаузального остеопороза

И.А. Скрипникова, д.м.н.

Адрес для переписки: Ирина Анатольевна Скрипникова, ISkripnikova@gnicpm.ru

Для цитирования: Скрипникова И.А. Место ибандроната в фармакотерапии постменопаузального остеопороза. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (8): 18–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-8-18-24

Бисфосфонаты считаются препаратами первой линии и золотым стандартом терапии остеопороза. В фокусе данной статьи находятся ибандроновая кислота и ее дженерик Резовива. Обсуждаются эффективность в снижении риска переломов и безопасность разных форм ибандроновой кислоты в основных клинических исследованиях, а также целесообразность применения воспроизведенных препаратов. Отдельный раздел статьи посвящен приверженности лечению и ее оптимизации при использовании разных форм препаратов и терапевтических режимов. Применение качественных дженериков повышает приверженность лечению, позволяет расширить объем профилактических мероприятий и в итоге повлиять на частоту остеопоротических переломов и смертность от них.

Ключевые слова: бисфосфонаты, остеопороз, эффективность, безопасность, приверженность, Резовива

Бисфосфонаты (БФ) – не только наиболее часто применяемые для лечения остеопороза и снижения риска переломов, но и уникальные препараты, которые можно назначать через большие интервалы времени (еженедельно, ежемесячно, один раз в квартал и даже один раз в год) и отменять по достижении клинического эффекта, сохраняющегося на протяжении длительного периода. БФ были внедрены в клиническую практику более 30 лет назад, и к настоящему времени довольно большие контингенты пациентов с остеопорозом принимают их много лет, а врачи приобрели большой опыт в выборе терапевтической тактики, ведении и наблюдении получающих антиостеопоротическую терапию. Группа БФ включает пероральные (алендроновая кислота, ризедроновая кислота, ибандроновая кислота) и парентеральные (золедроновая кислота, ибандроновая кислота) препараты, что расширяет возможности их использования у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями и позволяет избежать развития нежелательных явлений.

Сохранение клинического эффекта БФ на протяжении длительного периода времени после их отмены связано с механизмом действия, длительным приме-

нением и накоплением в костной ткани из-за сильного сродства с ионами кальция и циркуляции в кости, сопровождающейся высвобождением в зонах резорбции с последующим прикреплением к другим участкам костного минерала [1].

Целями лечения остеопороза, в том числе БФ, являются повышение прочности костной ткани и предотвращение переломов. Достижение этих эффектов обеспечивается благодаря структуре и фармакологическим свойствам БФ. БФ относятся к дифосфоновым кислотам и являются синтетическими аналогами пирофосфатов, но отличаются от них заменой центрального атома кислорода на углерод – Р-С-Р- вместо Р-О-Р-связи. Кроме того, в структуре БФ представлены два радикала (боковые цепи): R1-ОН-группа, отвечающая за химическое связывание БФ с гидроксипатитом, и R2, определяющий биологическое воздействие БФ на клетки.

Ибандронат относится к азотсодержащим в R2-боковой цепи БФ. Его антирезорбтивная активность в десять раз выше, чем таковая алендроната. Способность ибандроната к подавлению костной резорбции была изучена на моделях грызунов. В данных исследованиях продемонстрирован отчетливый дозозависимый эффект с отсутствием



нарушений минерализации костной ткани, что позволило еще в конце прошлого века рекомендовать его для клинического применения [2]. Затем был проведен ряд многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке влияния различных доз ибандроната на минеральную плотность кости (МПК), уровень биохимических костных маркеров, риск развития новых переломов и переносимость препарата, продемонстрировавших высокую эффективность и безопасность препарата [3–6].

В основном РКИ BONE изучалась эффективность ибандроновой кислоты по предупреждению переломов позвонков [7]. Пациенты были рандомизированы на три группы: ибандронат в дозе 2,5 мг ежедневно, интермиттирующее введение ибандроната (20 мг ежедневно в течение 12 дней каждые три месяца) или плацебо. Длительность лечения составила три года. В целом оба режима применения ибандроната продемонстрировали сопоставимо высокую эффективность в отношении предупреждения переломов позвонков, которая составила более 50%. Кроме того, ибандронат одинаково снижал риск переломов средней тяжести и тяжелых переломов на 59% в первый, второй и третий годы терапии [8]. Все пациенты получали 500 мг/сут кальция и 400 МЕ/сут витамина D.

Ибандронат также оказывал значимый эффект в отношении профилактики внепозвоночных переломов, но только у женщин в период постменопаузы с высоким риском таковых. Установлено, что относительный риск внепозвоночных переломов снизился на 69% ($p = 0,013$) у пациенток с Т-критерием в шейке бедра менее $-3,0$ стандартного отклонения (СО) и на 60% ($p = 0,037$) – в субпопуляции с Т-критерием в шейке бедра менее $-2,5$ СО и клинически явным переломом в анамнезе [9]. В общей группе не было достигнуто подобного эффекта из-за небольшого числа включенных в исследование пациентов (менее 3000), небольшого числа участников в группе плацебо ($n = 935$) и невыраженного снижения МПК (остеопении) в шейке бедра в группе плацебо [7]. Таким образом, мощность исследования оказалась недостаточной, чтобы показать эффективность ибандроната в снижении риска внепозвоночных переломов в общей группе, как и у других препаратов для перорального приема (алендроната, ризедроната). Только более позднее исследование золедроновой кислоты, в которое было включено более 7 тыс. пациентов, слепым способом распределенных на группы в соотношении 1:1, продемонстрировало эффективность для предупреждения перелома бедра в первичном анализе [10]. Гистологическое исследование биоптатов подвздошной кости в рамках РКИ BONE не выявило нарушений минерализации костной ткани на фоне лечения ибандронатом.

В дальнейшем два независимых метаанализа, в которые включались индивидуальные данные пациентов и объединение в группы проводилось в зависи-

мости от годовой кумулятивной дозы ибандроната, доказали эффективность применения препарата для профилактики внепозвоночных переломов, в том числе переломов бедра, при условии использования достаточной дозы [11, 12].

Необходимость длительного приема антиостеопоротических препаратов и возможность развития нежелательных явлений способствовали разработке новых схем и режимов лечения с удлинением интервалов между приемом очередной дозы.

Основываясь на рекомендациях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) и Европейского медицинского агентства по использованию суррогатных критериев эффективности (МПК и костные маркеры) для использования новых доз и режимов введения препаратов в тех случаях, когда оригинальный препарат уже продемонстрировал эффективность в отношении профилактики переломов [13], были проведены двухгодичные исследования MOBILE и DIVA, в которых данные формы сравнивали с дозой 2,5 мг для ежедневного приема. При обоих вариантах прерывистого введения препарата перорально и парентерально наблюдался более выраженный прирост МПК, чем при ежедневном его приеме [14, 15].

Так, на основании исследований, в которых первичной суррогатной точкой была МПК, а вторичной – маркеры костного обмена, была зарегистрирована ибандроновая кислота в дозе 150 мг, применяемая ежемесячно, и в дозе 3 мг, назначаемая один раз в три месяца внутривенно [16, 17]. При интермиттирующем режиме введения ибандроната (150 мг один раз в месяц и 3 мг один раз в три месяца) повышение МПК было статистически значимо больше, чем при ежедневном использовании уже доказанной эффективной дозы 2,5 мг, в течение не только первого года лечения, но и второго.

При продлении исследований MOBILE и DIVA на три года для оценки эффективности и безопасности длительного приема ибандроната отмечено сохранение прироста МПК в шейке бедра и общем показателе бедренной кости при приеме одной таблетки (150 мг) один раз в месяц [18], клинически незначимое снижение МПК в общем показателе бедренной кости и небольшой прирост МПК в шейке бедра и области большого вертела при использовании формы для внутривенного введения в дозах 2 и 3 мг [19]. В дальнейшем в условиях реальной клинической практики эти схемы лечения продемонстрировали большую эффективность по сравнению с ежедневным приемом ибандроната [20].

Еще одним показателем антиостеопоротической активности препарата являются маркеры костного обмена. Уменьшения уровня маркеров костного обмена на 30% достаточно для того, чтобы снизить риск переломов позвонков [21]. Применение ибандроната в дозе 150 мг ежемесячно перорально или в дозе 3 мг ежеквартально внутривенно оказалось более эффективным для подавления маркера кост-



ной резорбции С-концевого телопептида коллагена 1 по сравнению с ежедневным приемом препарата в дозе 2,5 мг [15, 17]. Этот эффект сохранялся как в двухгодичном, так и в пролонгированных до пяти лет исследованиях.

В клинических исследованиях ибандроната не получено статистически значимых различий в частоте развития нежелательных явлений (НЯ) со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) между группами лечения и плацебо [7, 22]. Гриппоподобный синдром отмечен у 8,3% пациенток, получавших 2 мг ибандроната внутривенно, и у 4,5% женщин, использовавших 3 мг препарата. Гастроинтестинальные явления в виде боли в эпигастрии, диспепсии, запора, тошноты, гастрита фиксировались у 20 и 14% в группах лечения соответственно. За пять лет терапии не наблюдалось изменения гематологических или биохимических показателей, развития остеонекроза верхней челюсти, атипичных переломов и нарушения функции почек.

Безопасность ибандроната также оценивалась в многоцентровом открытом исследовании DIVINE. В ходе его проведения была продемонстрирована высокая безопасность внутривенной инфузии 3 мг ибандроната в течение 15–30 секунд по сравнению с 15-минутным введением у женщин со сниженной функцией почек [22]. В этом же исследовании показано, что введение ибандроната внутривенно в дозе 3 мг может проводиться амбулаторно, в том числе у пациентов с гипертонией и сахарным диабетом. Безопасность и переносимость ибандроната не зависят от возраста больного [23].

Нежелательные явления зачастую становятся причиной неприверженности лечению. В клинической практике у пациентов, которые прекратили прием БФ ежедневно или еженедельно из-за плохой переносимости со стороны верхних отделов ЖКТ, имела место лучшая приверженность лечению при применении ибандроната ежемесячно [24]. Наличие двух режимов введения ибандроновой кислоты обеспечивает дополнительное преимущество и возможность перевода пациентов с одной формы на другую, в том числе при развитии гастроинтестинальных НЯ.

При внутривенном введении первой инфузии ибандроновой кислоты может возникать гриппоподобная реакция или ответ острой фазы, который иногда наблюдается при приеме *per os*. Это явление обусловлено аккумуляцией изопентенил дифосфата внутри макрофага и последующей активацией $\gamma\delta$ Т-клеток [25]. В реальной клинической практике при опросе пациентов, получавших инфузию золедроновой кислоты ($n = 127$) и ибандроната ($n = 145$), частота развития НЯ была выше, а проявления гриппоподобной реакции более выраженными на фоне первой [26]. Для обоих препаратов частота гриппоподобной реакции была выше, чем в РКИ. Однако сохранялась тенденция к уменьшению проявлений и исчезновению ответа острой фазы при каждом следующем введении.

Как и при использовании других БФ, при приеме ибандроната пациенты должны принимать достаточное количество кальция и витамина D для предупреждения гипокальциемии.

Внутривенные БФ обладают некоторой нефротоксичностью, поэтому перед введением ибандроната необходимо обеспечить достаточную гидратацию. Необходимо отметить, что ибандронат имеет хороший профиль безопасности у пациенток в период постменопаузы при скорости клубочковой фильтрации более 35 мл/мин/1,73 м² [27].

Ибандронат был выбран для исследования у пациентов после пересадки почки, и ограниченные скорости клубочковой фильтрации у ибандроната составляет 30 мл/мин/1,73 м², а не 35 мл/мин/1,73 м², как у других БФ [28]. Такой профиль безопасности в отношении почек можно объяснить особенностями фармакокинетики ибандроната. В отличие от золедроновой кислоты и памидроната он в большей степени связывается с белком (87%), что уменьшает одномоментное влияние свободно циркулирующего препарата на почки. Кроме того, период полувыведения ибандроната в тканях намного короче, чем у золедроновой кислоты, – 24 против 150–200 дней соответственно [29].

Преимущество перорального режима применения ибандроната в дозе 150 мг один раз в месяц было продемонстрировано в исследованиях BALTO I и II [30, 31], в которых женщины в период постменопаузы по три месяца принимали ибандронат в дозе 150 мг один раз в месяц или алендронат в дозе 70 мг один раз в неделю. В обоих исследованиях 71% пациенток предпочли прием ибандроната, при этом 77% считали его более удобным для терапии.

В другом шестимесячном исследовании PERSIST показано, что применение ибандроната один раз в месяц увеличило количество пациентов, постоянно принимавших препарат, на 47% [32]. Однако у больных с низкой приверженностью лечению предпочтительно внутривенное введение препарата.

В приверженности терапии важны обе ее составляющие: комплаентность (*compliance*), или правильность и аккуратность приема препарата, и длительность приема, или упорство в лечении (*persistence*). Для того чтобы улучшить приверженность лечению, надо знать причины, побудившие пациента прекратить прием препарата или неправильно и нерегулярно его принимать. Среди многих причин несоблюдения схемы и режима лечения НЯ, связанные с применением препарата, отмечены у каждой пятой женщины. В России одной из ведущих причин прекращения терапии является высокая стоимость оригинальных антиостеопоротических препаратов.

Для удержания пациента на терапии необходимо информировать его о пользе препарата, об особенностях антиостеопоротических препа-



ратов, действие которых может быть неощутимо, о разнообразных режимах введения и об известных нежелательных явлениях. Для выбора наиболее оптимальной формы препарата следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний, индивидуальные особенности и предпочтения пациента в отношении режима приема.

Предпочтение должно отдаваться препаратам первой линии, то есть препаратам с доказанной эффективностью в отношении снижения риска позвоночных и внепозвоночных переломов. К таковым относятся аминокислотосодержащие БФ, продемонстрировавшие в качестве РКИ способность снижать риск основных остеопоротических переломов.

На сегодняшний день в России зарегистрировано несколько оригинальных БФ, различающихся по способу и кратности введения. Однако их объединяет высокая стоимость в аптечной сети. Эти препараты не доступны лицам с ограниченными материальными возможностями, прежде всего пенсионерам, которые составляют большую долю пациентов с остеопорозом.

К сожалению, не все эффективные препараты для лечения остеопороза, в частности ибандронат, входят в список дополнительного лекарственного обеспечения, и получать их могут только нетрудоспособные лица.

В России к группе высокого риска развития остеопоротических переломов в основном относятся малообеспеченные граждане, которым приходится самим нести бремя расходов на приобретение лекарственных средств. Поэтому появление на российском фармацевтическом рынке более дешевых препаратов для лечения остеопороза может уменьшить траты самих пациентов и обеспечить терапией большее число больных.

Использование воспроизведенных препаратов, дженериков, при остеопорозе повышает возможность получить современное лечение, приверженность ему и способствует достижению конечной цели – профилактики переломов.

Появление дженериков связано с прекращением сроков патентной защиты у компаний – разработчиков оригинальных препаратов, причем количество таких препаратов продолжает увеличиваться.

Экономическая целесообразность дженерика обусловлена гораздо более низкой ценой по сравнению с ценой оригинального препарата.

Использование дженериков должно основываться на доверии к фармацевтической компании, и в клинической практике надо применять препараты известных компаний, хорошо зарекомендовавших себя на фармацевтическом рынке [33].

Одним из таких препаратов, недавно зарегистрированных в России, является отечественный дженерик ибандроната Резовива (компания «Фарм-Синтез»), который представлен двумя формами: в виде раствора 3 мл для внутривенных инъекций и таблеток 150 мг для перорального приема один раз в месяц. В состав таблетки входят вспомога-

тельные вещества, такие как лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая тип 101, кроссповидон, повидон К-25, стеариновая кислота, кремния диоксид коллоидный, раствора натрия ацетата тригидрат – 0,2 мг, уксусная кислота ледяная – 0,5 мг, натрия хлорид – 8,6 мг, уксусная кислота раствор 1%-ный – до pH 3,7–4,0, вода для инъекций – до 1 мл.

После перорального приема ибандроновая кислота быстро всасывается в верхних отделах ЖКТ. Время достижения максимальной концентрации – 0,5–2 часа после приема натощак, абсолютная биодоступность – 0,6%. Одновременный прием пищи или напитков (кроме чистой воды) снижает биодоступность ибандроновой кислоты на 90%. Употребление пищи или напитков через 30 минут после приема ибандроновой кислоты снижает ее биодоступность на 30%. При приеме ибандроновой кислоты за 60 минут до еды значимого уменьшения биодоступности не наблюдается. Биодоступность ибандроновой кислоты снижается до 75% при ее приеме через 2 часа после еды.

После попадания в системный кровоток ибандроновая кислота быстро связывается с костной тканью и частично выводится с мочой. Количество активного вещества в костной ткани, как правило, достигает 40–50% от циркулирующей в крови дозы. Связывание с белками плазмы при терапевтических концентрациях – 87%. Ибандроновая кислота не метаболизируется в организме.

Противопоказаниями для перорального и внутривенного введения ибандроновой кислоты являются гипокальциемия, тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), поражения пищевода, приводящие к задержке его опорожнения, такие как стриктура или ахалазия, беременность, период лактации (грудного вскармливания), детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к препарату [34].

В Российской Федерации ибандронат зарегистрирован только для лечения постменопаузального остеопороза, однако были проведены исследования и в отношении других типов остеопороза. В частности, у пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом на фоне терапии ибандронатом через год наблюдались значимый прирост МПК и более выраженное подавление маркеров костного разрушения по сравнению с плацебо [35].

Российские ученые накопили довольно большой опыт использования ибандроната, что отражено в ряде обзоров литературы, оригинальных исследований. Этот опыт реализуется как в специализированных центрах и отделениях остеопороза, так и в учреждениях первичного звена здравоохранения [36–39].

Таким образом, БФ продемонстрировали высокую эффективность в сочетании с хорошей безопасностью и переносимостью как в РКИ, так и в



реальной клинической практике. Использование дженериков позволяет сократить расходы на лечение прежде всего самих граждан, что актуально для стран с несовершенной системой обязательного медицинского страхования и социального обеспече-

ния. Использование качественных дженериков повышает приверженность терапии, расширяет объем профилактических мероприятий и в итоге влияет на частоту остеопоротических переломов и смертность от них. ☺

Литература

1. Drake M.T., Clarke B.L., Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83 (9): 1032–1045.
2. Munbauers R.C., Bauss F., Schenk R., et al. BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. *J. Bone Miner. Res.* 1991; 6 (9): 1003–1011.
3. Cooper C., Emkey R.D., McDonald R.H., et al. Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (10): 4609–4615.
4. Delmas P.D., Recker R.R., Chesnut C.H., et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos. Int.* 2004; 15 (10): 792–798.
5. Lalla S., Hothorn L.A., Hagg N., et al. Lifelong administration of high doses of ibandronate increases bone mass and maintains bone quality of lumbar vertebrae in rats. *Osteoporos. Int.* 1998; 8 (2): 97–103.
6. Ravn P., Clemmesen B., Riis B.J., Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone.* 1996; 19 (5): 527–533.
7. Chesnut C.H., Skag A., Christiansen C., et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19 (8): 1241–1249.
8. Felsenberg D., Miller P., Armbrrecht G., et al. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 2005; 37 (5): 651–654.
9. Epstein S., Jeglitsch M., McCloskey E. Update on monthly oral bisphosphonate therapy for the treatment of osteoporosis: focus on ibandronate 150 mg and risedronate 150 mg. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25 (12): 2951–2960.
10. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (18): 1809–1822.
11. Cranney A., Wells G.A., Yetisir E., et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos. Int.* 2009; 20 (2): 291–297.
12. Harris S.T., Blumentals W.A., Miller P.D. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24 (1): 237–245.
13. European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of New Medicinal Products in the Treatment of Osteoporosis. 2005 // <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/055295en.pdf>.
14. Miller P.D., McClung M.R., Macovei L., et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J. Bone Miner. Res.* 2005; 20 (8): 1315–1322.
15. Delmas P.D., Adami S., Strugala C., et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (6): 1838–1846.
16. Reginster J.-Y., Adami S., Lakatos S., et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 (5): 654–661.
17. Eisman J.A., Civitelli R., Adami S., et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J. Rheumatol.* 2008; 35 (3): 488–497.
18. Miller P.D., Recker R.R., Reginster J.Y., et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos. Int.* 2012; 23 (6): 1747–1756.
19. Bianchi G., Czerwinski E., Kenwright A., et al. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos. Int.* 2012; 23 (6): 1769–1778.
20. Miller P.D., Epstein S., Sedarati F., Reginster J.-Y. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24 (1): 207–213.
21. Остеопороз. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2021.
22. Miller P.D., Ragi-Eis S., Mautalen C., et al. Effects of intravenous ibandronate injection on renal function in women with postmenopausal osteoporosis at high risk for renal disease – the DIVINE study. *Bone.* 2011; 49 (6): 1317–1322.

1 таблетка **1** раз в месяц

Резовива 150 мг

ибандроновая кислота

- **РЕЗОВИВА – ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ ТАБЛЕТИРОВАННЫЙ БИСФОСФОНАТ (БФ), НАДЕЖНО ЗАЩИЩАЕТ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ ОТ ПЕРЕЛОМОВ И ИМЕЕТ УНИКАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ –**

**1 ТАБЛЕТКА
1 РАЗ В МЕСЯЦ!**



ООО «Фарм-Синтез»
249010, Калужская область,
г. Боровск, ул. Московская, д. 30
Тел.: (4842) 92-24-10

Реклама



23. Ettinger M.P., Felsenberg D., Harris S.T., et al. Safety and tolerability of oral daily and intermittent ibandronate are not influenced by age. *J. Rheumatol.* 2005; 32 (10): 1968–1974.
24. Binkley N., Martens M.G., Silverman S.L., et al. Improved GI tolerability with monthly ibandronate in women previously using weekly bisphosphonates. *South. Med. J.* 2009; 102 (5): 486–492.
25. Rossini M., Adami S., Viapiana O., et al. Circulating $\gamma\delta$ T cells and the risk of acute-phase response after zoledronic acid administration. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27 (1): 227–230.
26. Sieber P., Lardelli P., Kraenzlin A., et al. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice. *Clin. Drug Investig.* 2013; 33 (2): 117–122.
27. Miller P.D., Ward P., Pfisher T., et al. Renal tolerability of intermittent intravenous ibandronate treatment for patients with postmenopausal osteoporosis: a review. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26 (6): 1125–1133.
28. Smerud K.T., Dolgos S., Olsen I.C., et al. A 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study of intravenous ibandronate on bone loss following renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2012; 12 (12): 3316–3325.
29. Body J.J., Pfister T., Bauss F. Preclinical perspectives on bisphosphonate renal safety. *Oncologist.* 2005; 10 Suppl. 1: 3–7.
30. Emkey R., Koltun W., Beusterien K., et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21 (12): 1895–1903.
31. Hadji P., Minne H., Pfeifer M., et al. Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized, crossover study (BALTO II). *Joint Bone Spine.* 2008; 75 (3): 303–310.
32. Cooper A., Drake J., Brankin E., PERSIST Investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60 (8): 896–905.
33. Скрипникова И.А., Рожинская Л.Я. Применение дженериков – способ повышения приверженности лечению остеопороза. *Остеопороз и остеопатии.* 2010; 3: 37–41.
34. Инструкция по применению препарата Резовива.
35. Hakala M., Kröger H., Valleala H., et al. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand. J. Rheumatol.* 2012; 41 (4): 260–266.
36. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Рациональный выбор терапии постменопаузального остеопороза. Эффективность и безопасность бонвивы: обзор за 8 лет применения. *Остеопороз и остеопатии.* 2013; 2: 22–30.
37. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И., Никитинская О.А. и др. Эффективность и переносимость таблетированной формы ибандроната при лечении постменопаузального остеопороза. *Научно-практическая ревматология.* 2005; 5: 44–47.
38. Шалина М.А., Ярмолинская М.И. Оценка эффективности применения ибандроновой кислоты у пациенток с постменопаузальным остеопорозом. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2023; 23 (3): 92–99.
39. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Пинелис В.Г. и др. Эффективность и безопасность ибандроновой кислоты для внутривенного введения при тяжелом системном остеопорозе у больных с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2011; 10 (6): 83–88.

The Place of Ibandronate in the Pharmacotherapy of Postmenopausal Osteoporosis

I.A. Skripnikova, MD, PhD

Federal State Budgetary Institution 'National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine' of the Ministry of Health of the Russian Federation

Contact person: Irina A. Skripnikova, ISkripnikova@gnicpm.ru

Bisphosphonates are considered first-line drugs and the gold standard of osteoporosis therapy. The focus of this article is ibandronic acid and its generic Rezoviva. The effectiveness in reducing the risk of fractures and the safety of various forms of ibandronic acid in basic clinical trials and the expediency of using reproduced drugs are discussed. A separate section of the article is devoted to adherence to treatment and its optimization when using various forms of drugs and therapeutic regimens. The use of high-quality generics increases adherence to treatment, allows you to expand the scope of preventive measures and, as a result, affect the frequency of osteoporotic fractures and mortality from them.

Keywords: bisphosphonates, osteoporosis, efficacy, safety, adherence, Rezoviva

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



**Диалог
с экспертом**



1000+
онлайн-участников

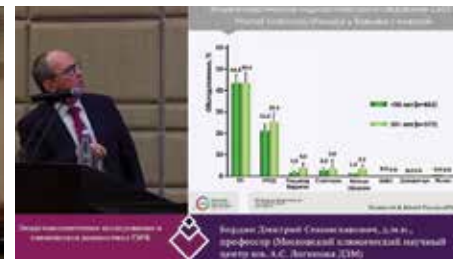


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





Ингибиторы дипептидилпептидазы 4: терапевтические возможности

С.В. Подачина, к.м.н., И.В. Соловьева

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, spodachina@mail.ru

Для цитирования: Подачина С.В., Соловьева И.В. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4: терапевтические возможности. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (8): 26–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-8-26-30

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 – инновационные сахароснижающие препараты, относящиеся к группе инкретиномиметиков. Они пролонгируют действие собственных инкретинов. С 2007 г. перечень предлагаемых ингибиторов дипептидилпептидазы 4 существенно расширился и накопился значительный опыт их применения.

Несмотря на различие фармакокинетики и фармакодинамики, все препараты данной группы характеризуются достаточным сахароснижающим эффектом, отсутствием влияния на массу тела, низким риском развития гипогликемических состояний, хорошей переносимостью. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 показаны пациентам старшего возраста.

Ключевые слова: ингибитор дипептидилпептидазы 4, инкретин, ситаглиптин, сахарный диабет

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно увеличивается. Если ранее эксперты Международной диабетической федерации к 2045 г. прогнозировали возрастание числа больных СД 2 типа до 629 млн, то предварительные подсчеты свидетельствуют о том, что эта цифра уже достигнута и статистическая перспектива еще более трагичная [1].

Согласно данным исследования NATION, в России насчитывается 9 млн больных СД [2], что составляет достаточно большой процент населения.

Сахарный диабет 2 типа – хроническое заболевание, ассоциирующееся с развитием тяжелых осложнений. Хроническая гипергликемия приводит к повреждению жизненно важных систем, таких как сердечно-сосудистая и нервная. Осложнения СД являются причиной высокой смертности больных.

Лечение СД – это не только модификация образа жизни (питание и физическая активность), назначение сахароснижающих препаратов, но и регулярный мониторинг гликемии и других параметров с целью предотвращения различных рисков.

На сегодняшний день СД 2 типа признан гетерогенным заболеванием.

Длительное время СД 2 типа рассматривался как следствие инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток. Позднее было установлено, что СД может развиваться в результате гипергликемии (биогормональная теория), нарушения инкретинового

ответа клетками тонкой кишки на прием пищи, центрального механизма [3].

Новые данные о патогенезе СД 2 типа повлекли необходимость поиска новых подходов к его диагностике и терапии. На сегодняшний день применение инновационных групп препаратов одобрено врачебно-исследовательскими сообществами. Речь, в частности, идет о препаратах, воздействующих на инкретиновые механизмы регуляции углеводного обмена, – аналогах инкретинов и ингибиторах дипептидилпептидазы 4 (ИДПП-4), или глиптинах, которые пролонгируют эффекты собственных инкретинов.

Роль инкретинов

Инкретины (англ. incretin – INtestinal seCRETion Insulin) – гормоны желудочно-кишечного тракта, которые синтезируются и секретируются высокоспециализированными клетками тонкой кишки в ответ на разные стимулы. Это может быть и рефлекторный механизм, и непосредственное влияние пищи на клетки, продуцирующие инкретины, и эндокринное влияние, когда выработка одних инкретинов стимулирует выработку других [4].

История инкретинов берет начало в 1902 г., когда был открыт первый гормон-секретин. В последующие годы были обнаружены гормоны, усиливающие секрецию инсулина β -клетками и снижающие уровень глюкозы в крови, – глюкагоноподобный пептид 1 и глюкозозависимый инсулиноотропный



полипептид. Первый синтезируется L-клетками подвздошной кишки, второй – K-клетками двенадцатиперстной кишки. Было доказано, что они могут положительно воздействовать не только на β -клетки поджелудочной железы, но и на печень, сердечно-сосудистую систему, когнитивные функции, вызывать нефропротективный и онкопротективный эффекты [5].

Влияние инкретинов на секрецию инсулина более сильное, чем влияние глюкозы при ее парентеральном введении. Так, инкретинзависимая секреция инсулина составляет большую долю суточной секреции инсулина [6].

Под воздействием инкретинов не только стимулируется синтез инсулина β -клетками, но и подавляется секреция глюкагона, быстрее наступает чувство насыщения [7]. Именно поэтому поиск новых путей коррекции нарушений углеводного обмена у больных СД 2 типа нередко был ориентирован на инкретиновые механизмы [8].

Дипептидилпептидаза 4

Дипептидилпептидаза 4 представляет собой мембраносвязанную сериновую протеазу, которая локализуется в клетках кишечника, печени, легких, почек, а также на T-лимфоцитах крови. Данный фермент, локализуемый на T-лимфоцитах крови, также известен как CD26. ДПП-4 (CD26) – активационный антиген T-лимфоцитов, экспрессия которого увеличивается при активации клеток. При определенных условиях ДПП-4 отщепляется от мембран клеток и попадает в кровотока в свободной растворимой форме. ДПП-4 и ДПП-4-подобные пептидазы гидролизуют целый ряд хемо- и цитокинов, нейропептидов, иммунопептидов и пептидных гормонов, таких как субстанция P, нейропептид Y, пептид YY, энтеростатин, глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид и глюкагоноподобный пептид 1 [9, 10].

Влияние ДПП-4 на гидролиз инкретинов значительно снижает их инсулиноотропное действие. В исследованиях с участием пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени выявлено, что в данной популяции имели место более высокие уровни ДПП-4 в крови, на фоне жировой эктопии экспрессия ДПП-4 возможна в адипоцитах и гепатоцитах [11]. ДПП-4 также является ферментом/маркером воспаления и инсулинорезистентности. Инактивация фермента положительно влияет не только на эффект инкретинов, но и на степень воспаления, окислительного стресса, чувствительность клеток к инсулину. Поэтому считается, что ДПП-4 может дополнительно влиять на метаболический контроль через свое протеолитическое воздействие на другие регуляторные пептиды и даже на чувствительность к инсулину через неферментативное взаимодействие с другими мембранными белками [12].

В физиологических условиях ДПП-4 лизирует эндогенные инкретины в течение одной-двух минут.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4

Ингибиторы ДПП-4 – сахароснижающие препараты, действие которых направлено на коррекцию гликемии за счет влияния на уровень и активность собственных инкретинов. На фоне их применения улучшается секреция инсулина β -клетками, подавляется синтез и секреция глюкагона α -клетками островков Лангерганса, что приводит к улучшению гликемического контроля.

В России глиптины применяются уже более 16 лет. На сегодняшний день данная группа представлена такими препаратами, как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин. Все препараты выпускаются в таблетированной форме. Ингибиторы ДПП-4 тормозят активность фермента уже через пять минут после приема [13].

Особенности фармакокинетики данных препаратов могут обуславливать разницу их сердечно-сосудистых и нефропротективных эффектов [13]. Различия между представителями данной группы также заключаются в величине терапевтической дозы и кратности приема (один или два раза в сутки). Необходимо отметить, что при проведении терапии титрации дозы не требуется.

Ингибиторы ДПП-4 улучшают метаболический контроль, ассоциируются с низким риском гипогликемий, не вызывают увеличения массы тела и хорошо переносятся.

Ситаглиптин стал первым препаратом из группы глиптинов, одобренным экспертами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для лечения СД 2 типа еще в 2006 г. В России этот препарат был зарегистрирован в 2007 г. В исследовании фазы III по оценке фармакокинетических и фармакодинамических свойств ситаглиптина, переносимости его разных доз, кратности приема (один или два раза в день) в популяции здоровых мужчин-добровольцев показано, что он подавлял активность ДПП-4 в плазме и влиял на концентрацию глюкагоноподобного пептида 1 дозозависимым образом. Еще в одном исследовании фармакокинетики ситаглиптина была продемонстрирована его высокая сахароснижающая эффективность. У пациентов с СД 2 типа он обеспечивал ингибирование ДПП-4 более чем на 80%, повышение активности глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида более чем в два раза [15].

Период полураспада ситаглиптина составляет 11,8–14,4 часа. Препарат выводится преимущественно почками [16].

За последние годы накопилось большое количество данных как о негативных, так и о благоприятных последствиях сахароснижающей терапии в отношении сердечно-сосудистого прогноза. Актуальным также является вопрос безопасности сахароснижающих препаратов у пациентов с СД и хронической болезнью почек. Так, некоторые препара-



ты из группы производных сульфонилмочевины не могут быть назначены при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м². При ее снижении менее 15 мл/мин/1,73 м² подбор терапии значительно затрудняется. Только глиптины могут быть назначены при любой СКФ [13]. Оценка эффективности и безопасности ситаглиптина была проведена в 54-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах у пациентов с СД 2 типа и СКФ ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м², а также с тяжелой хронической болезнью почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), в том числе с терминальной стадией хронической болезни почек на гемодиализе [17]. В исследуемой популяции уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) варьировался от 6,5 до 10,0%. В соотношении 2:1 были назначены ситаглиптин в течение 54 недель или плацебо в течение 12 недель с последующим активным лечением глипизидом в течение 42 недель. В данной популяции ситаглиптин продемонстрировал хорошую переносимость и удовлетворительный гликемический контроль.

Все глиптины прошли клинические испытания сердечно-сосудистой безопасности: алоглиптин – в исследовании EXAMINE с участием пациентов, перенесших инфаркт миокарда или госпитализированных по поводу нестабильной стенокардии, саксаглиптин – в исследовании SAVOR-TIMI (плацебо-контролируемое), в которое были включены пациенты с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза, ситаглиптин – в исследовании TECOS, линаглиптин – в исследованиях CARMELINA (плацебо-контролируемое) и CAROLINA (сравнительное, препарат сравнения – глимепирид) у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, вилдаглиптин – в независимых метаанализах у пациентов с застойной сердечной и умеренной/тяжелой почечной недостаточностью. Два препарата из группы глиптинов, такие как саксаглиптин и алоглиптин, ассоциировались с небольшим повышением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, поэтому их назначение больным с хронической сердечной недостаточностью должно проводиться с осторожностью [18–23].

При выборе иДПП-4 необходимо учитывать возможные побочные эффекты. Один из них – развитие острого панкреатита. В настоящее время у исследователей нет четких объяснений причин развития этого осложнения и достоверных данных о его связи с приемом препаратов инкретинового ряда [24], тем не менее в аннотации к ним есть четкая рекомендация о необходимости отмены лечения в случае появления симптомов панкреатита.

Акцент на возрасте

При выборе сахароснижающей терапии необходимо учитывать ряд факторов, таких как возраст па-

циента, длительность сахарного диабета, наличие сопутствующих заболеваний, состояние психического здоровья, зависимость от посторонней помощи и многое другое.

У возрастных пациентов с СД основной целью лечения является удовлетворительный контроль углеводного обмена без развития гипогликемий, поэтому важно обращать внимание не только на эффективность препарата, но и на его безопасность в отношении гипогликемий, сердечно-сосудистой системы и почек. Известно, что препараты инсулина и производных сульфонилмочевины довольно быстро могут улучшить гликемический контроль, при этом увеличивается опасность развития гипогликемических эпизодов и сердечно-сосудистых осложнений.

В исследованиях ADVANCE, ACCORD и VADT, в которых приняли участие лица старше 60 лет, было показано, что для таких больных очень важен тщательный выбор цели терапии. Если для молодого пациента без сердечно-сосудистой патологии целью лечения является достижение нормального уровня HbA1c, то для пациента 60 лет и старше таковое может привести к тяжелым осложнениям. Согласно результатам исследований ACCORD и VADT, частота летальных исходов в группе интенсивного лечения с достижением нормогликемии была больше, чем в группе стандартного лечения без жестких целей в отношении достижения нормальных значений. После анализа всех причин, которые могли способствовать более высокой смертности, основной была признана тяжелая гипогликемия [25]. В группе интенсивной терапии частота тяжелых гипогликемий оказалась в два раза выше, чем в группе стандартной терапии.

С учетом результатов последнего анализа данных исследований ACCORD и VADT, комитет экспертов Российской ассоциации эндокринологов в декабре 2011 г. утвердил консенсус по лечению СД 2 типа, в частности рекомендовал ввести индивидуальные цели терапии для пациентов с СД в зависимости от наличия осложнений, риска гипогликемий и ожидаемой продолжительности жизни.

В конце 2011 г. были опубликованы клинические рекомендации Европейской группы по изучению сахарного диабета у пожилых, составленные на основании крупных баз данных (Embase, Medline/PubMed, Cochrane Trials Register и т.д.) и ведущих диабетологических журналов. В рекомендациях прописаны правила проведения диагностики СД, тактика ведения пациентов с поздними осложнениями СД и высоким сердечно-сосудистым риском, а также представлен алгоритм выбора сахароснижающей терапии [26, 27].

Пациентам старшего возраста с впервые выявленным СД 2 типа обязательно показаны изменение образа жизни и питания, контроль массы тела и гликемии. Кроме того, они должны пройти обучение в школе диабета. В отсутствие



или при недостаточности результата назначают лекарственные препараты. Препаратом первой линии является метформин. При назначении метформина необходимо оценить почечную и печеночную функции, состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Возможна непереносимость метформина – нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта.

Альтернативой метформину у возрастных пациентов с впервые выявленным СД 2 типа могут стать иДПП-4. Среди них наибольший опыт применения у лиц старшего возраста имеет ситаглиптин.


В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании TECOS по оценке сердечно-сосудистых исходов у лиц с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями к проводимой сахароснижающей терапии был добавлен ситаглиптин. В исследовании был включен 14 671 пациент старше 50 лет. У всех больных имел место неудовлетворительный контроль HbA1c – 6,5–8,0%. Ситаглиптин назначался в дозе 100 или 50 мг/сут в зависимости от наличия/отсутствия нарушения функции почек. Первичные сердечно-сосудистые исходы устанавливались при диагностировании смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. После трехлетнего периода исследования установлено, что добавление ситаглиптина не оказывало существенного влияния на наступление основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Был сделан вывод, что у пациентов с СД 2 типа и установленным сердечно-сосудистым заболеванием добавление ситаглиптина к обычному лечению не увеличивает риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или других неблагоприятных событий [22].

При неэффективности монотерапии, а также с учетом безопасности и низкого риска гипогликемий оправданно назначение комбинации глиптинов с метформином. Применение последнего с другими сахароснижающими препаратами позволяет уменьшить дозу метформина, снизить вероятность развития побочных реакций. Кроме того, использование фиксированных комбинаций делает лечение более удобным, что повышает приверженность ему пациентов.

Фиксированные комбинации ситаглиптина и метформина хорошо изучены в рандомизированных исследованиях и пострегистрационных наблюдениях. Наблюдательная программа «Диа-Да», в рамках которой в разных регионах России оценивалась эффективность и безопасность комбинации «ситаглиптин + метформин» у пациентов с СД 2 типа с неудовлетворительной гликемией на фоне монотерапии метформином, показала, что такое лечение обеспечивало лучшие показатели гликемии, отсутствие гипогликемических состояний средней тяжести или тяжелых, низкую частоту развития нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта [28].

Заключение

За 16 лет применения в России иДПП-4 заняли прочное место в алгоритмах лечения СД 2 типа. Низкий риск гипогликемий, отсутствие влияния на массу тела и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта – это то, что отличает данные препараты от сахароснижающих препаратов других групп.

Глиптины могут быть назначены пациентам с впервые выявленным СД 2 типа независимо от возраста, лицам с плохой переносимостью или наличием противопоказаний к назначению других сахароснижающих препаратов. Их можно использовать как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами. 

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1–112.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019; 22 (1S1): 1–144.
3. Cowie C.C., Rust K.F., Ford E.S., et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care*. 2009; 32 (2): 287–294.
4. Marchasson I.B., Doucet J., Bauduceau B., et al. Key priorities in managing glucose control in older people with diabetes. *J. Nutr. Health Aging*. 2009; 13 (8): 685–691.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет: многообразие клинических форм / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016.
6. Blonde L., Montanya E. Comparison of liraglutide versus other incretin-related anti-hyperglycaemic agents. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14 (Suppl. 2): 20–32.
7. Kahne T., Lendeckel U., Wrenger S., et al. Dipeptidyl peptidase IV: a cell surface peptidase involved in regulating T cell growth (review). *Int. J. Mol. Med.* 1999; 4 (1): 3–15.
8. Lambeir A.-M., Durinx C., Scharpé S., De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2003; 40 (3): 209–214.



9. Ansorge S., Reinhold D. Immune peptides related to dipeptidylaminopeptidase IV/CD26 // The handbook of biologically active peptides / ed. by A.J. Kastin. Amsterdam: Academic Press, 2006: 567–572.
10. Михеева И.Г., Соколов О.Ю., Яковлева А.А. и др. Клиническое значение активности дипептидилпептидазы-4 в сыворотке крови новорожденных детей с церебральной ишемией. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94 (1): 19–23.
11. Mulvihill E.E. Dipeptidyl peptidase inhibitor therapy in type 2 diabetes: control of the incretin axis and regulation of postprandial glucose and lipid metabolism. Peptides. 2018; 100: 158–164.
12. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Роль ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом 2 типа. ПМЖ. 2021; 2: 31–36.
13. Makrilakis K. The role of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of type 2 diabetes mellitus: when to select, what to expect. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019; 16 (15): 2720.
14. Deacon C.F. A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Hot topics from randomized controlled trials. Diabetes Obes. Metab. 2018; 20 (Suppl. 1): 34–46.
15. Herman G.A., Stein P.P., Thornberry N.A., Wagner J.A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. Clin. Pharmacol. Ther. 2007; 81 (5): 761–767.
16. Miller S., St. Onge E.L. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. Ann. Pharmacother. 2006; 40 (7–8): 1336–1343.
17. Sesti G., Avogaro A., Belcastro S., et al. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2019; 56 (6): 605–617.
18. Bekiari E., Rizava C., Athanasiadou E., et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. Endocrine. 2016; 52 (3): 458–480.
19. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I., et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. Circulation. 2014; 130 (18): 1579–1588.
20. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C., et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015; 385 (9982): 2067–2076.
21. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (3): 232–242.
22. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E., et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA. 2019; 321 (1): 69–79.
23. McGuire D.K., Alexander J.H., Johansen O.E., et al. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. Circulation. 2019; 139 (3): 351–361.
24. Knapen L.M., van Dalem J., Keulemans Y.C., et al. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. Diabetes Obes. Metab. 2016; 18 (3): 258–265.
25. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (2): 129–139.
26. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2011; 14 (4): 6–17.
27. Sinclair A.J., Paolisso G., Castro M., et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. Diabetes Metab. 2011; 37 (Suppl. 3): S27–38.
28. Ким С.С., Ким И.Ч., Ли К.Д. и др. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации ситаглиптина/метформина по сравнению с глимепиридом у пациентов с сахарным диабетом типа 2: многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017; 4: 64–78.

Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Therapeutic Options

S.V. Podachina, PhD, I.V. Soloviova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'Russian University of Medicine' of the Ministry of Health of the Russian Federation

Contact person: Svetlana V. Podachina, spodachina@mail.ru

Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors are a new innovative class of glucose-lowering drugs. The drugs belong to the group of incretin mimetics, prolonging the action of their own incretins. Since 2007, the list of proposed dipeptidyl peptidase 4 inhibitors has expanded significantly and significant experience in their use has accumulated. Despite the differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics, all drugs in this group are characterized by a sufficient hypoglycemic effect, no effect on body weight, a low risk of developing hypoglycemic conditions, and good tolerability. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors are indicated for older patients.

Keywords: dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, incretin, sitagliptin, diabetes mellitus



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта¹

ВЕЛМЕТИЯ® (метформин + ситаглиптин) Противопоказания. Гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из вспомогательных веществ препарата Велметия®, сахарный диабет 1 типа, почечная недостаточность или нарушение функции почек (рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²), острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания); диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии, печеночная недостаточность, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, беременность, период грудного вскармливания, лактоацидоз, применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты, возраст до 18 лет. **С осторожностью.** У пациентов с нарушением функции почек с рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м²; у пожилых пациентов; у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе; при одновременном применении с дигоксином. **Особые указания.** В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Велметия® и других потенциально опасных лекарственных препаратов. Лактоацидоз – редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся чаще всего при острой почечной недостаточности, сепсисе или патологии легких и сердца; при острой почечной недостаточности происходит накопление метформина, что повышает риск развития лактоацидоза; пациенты и/или ухаживающие за ними лица должны быть осведомлены о риске лактоацидоза. Мониторинг функции почек: рСКФ, клиренс креатинина следует оценивать до начала терапии и регулярно, не реже 1 раза в год, на фоне приема препарата; при возникновении состояний, повышающих вероятность ухудшения функции почек прием препарата следует временно прекратить. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Велметия®, оценить другие возможные причины развития НР и назначить другую гипогликемическую терапию. В случае подозрения на буллезный пемфигиод необходимо прекратить прием препарата Велметия®. Применение препарата Велметия® следует прекратить на время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией, а также до или во время исследования, сопровождающегося введением йодсодержащих контрастных препаратов; терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 ч после операции или исследования при условии, что почечная функция была повторно оценена и признана стабильной. При развитии ацидоза любой этиологии следует немедленно отменить прием препарата Велметия® и принять другие соответствующие корректирующие меры. **Побочные эффекты.** Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях (НР), включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. НР, зарегистрированные в клинических исследованиях монопрепаратов ситаглиптина и метформина, а также в пострегистрационном периоде применения препарата Велметия®: часто – гипогликемия, тошнота, рвота, метеоризм; нечасто – сонливость, диарея, запор, боль в верхней части живота, зуд; редко – тромбоцитопения; частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, экфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигиод, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, артропатия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Некоторые НР наблюдались более часто в исследованиях с комбинированным приемом метформина и ситаглиптина с другими сахароснижающими препаратами, нежели в исследованиях монотерапии ситаглиптином и метформином. Они включали гипогликемию (частота: очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевины и инсулином), запор (часто при применении в сочетании с производными сульфонилмочевины), периферический отек (часто при применении в сочетании с пиоглитазоном), головная боль и сухость во рту (нечасто при комбинации с инсулином). В исследованиях монотерапии ситаглиптином в дозе 100 мг 1р/сут в сравнении с плацебо сообщалось о таких НР, как головная боль, гипогликемия, запор и головокружение. В клинических и пострегистрационных исследованиях метформина очень часто сообщалось о симптомах со стороны ЖКТ, таких как тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, чаще всего возникающих в начале терапии и в большинстве случаев спонтанно разрешающихся. Дополнительные НР, связанные с метформином, включают металлический привкус во рту (часто); лактоацидоз, нарушения функции печени, гепатит, крапивница, эритема и зуд (очень редко). Уменьшение абсорбции витамина В12, связанное с длительным применением метформина, в свою очередь в очень редких случаях может приводить к клинически значимому дефициту витамина В12. Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше. В монотерапии в качестве стартовой терапии у пациентов с СД2 для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и соблюдения режима физических нагрузок; в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформином или ситаглиптином, либо у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию этими двумя препаратами. В комбинированной терапии для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам: с производными сульфонилмочевины у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного гликемического контроля; с тиазолидиндионом у пациентов, ранее получавших терапию тиазолидиндионом и метформином без достижения адекватного гликемического контроля; с инсулином у пациентов, ранее получавших терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля. **Способ применения и дозы.** Принимают внутрь. Режим дозирования препарата Велметия® должен подбираться индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости, но не превышая максимальную рекомендуемую суточную дозу ситаглиптина 100 мг и метформина 2000 мг. Препарат Велметия® следует принимать 2 р/сут во время еды, целиком, не разжевывая с постепенным увеличением дозы метформина при необходимости с целью минимизации возможных НР со стороны желудочно-кишечного тракта характерных для метформина. Рекомендуемая начальная доза препарата Велметия® для пациентов, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии максимальной переносимой дозой метформина, должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/сут плюс текущая доза метформина. При переходе от комбинированной терапии метформином и ситаглиптином в виде монопрепаратов доза препарата Велметия® должна соответствовать принимаемым дозам монопрепаратов метформина и ситаглиптина. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: отпускают по рецепту.

РЕКЛАМА

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания «Берлин-Хеми/А.Менарини» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547.

Дата последнего утверждения/пересмотра: 13.12.2023. Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на Набережной», блок Б
 Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 http://www.berlin-chemie.ru

RU-VEL-01-2023-RU-DSM-00145-v02-Print



Неоспоримая важность гликемического контроля в эпоху органопротективной сахароснижающей терапии

Е.В. Бирюкова, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Бирюкова Е.В. Неоспоримая важность гликемического контроля в эпоху органопротективной сахароснижающей терапии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (8): 32–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-8-32-42

Лечение сахарного диабета 2 типа – важная задача современной медицины в силу неумолимого распространения заболевания.

В статье обсуждаются возможности современной сахароснижающей фармакотерапии. Для повышения ее эффективности подчеркивается необходимость назначения комбинаций препаратов.

Несмотря на изменения в современных алгоритмах, одними из часто назначаемых при сахарном диабете 2 типа остаются производные сульфонилмочевины. Представители данной группы существенно отличаются друг от друга структурой, длительностью действия и фармакологическими свойствами, что определяет их терапевтические эффекты.

Оригинальный гликлазид модифицированного высвобождения (Диабетон МВ®) обладает рядом преимуществ перед другими препаратами из группы производных сульфонилмочевины, в том числе в отношении безопасности при различных клинических ситуациях. Перспективной опцией считается комбинация гликлазида МВ и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликемический контроль, производные сульфонилмочевины, гликлазид МВ, гипогликемии

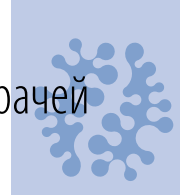
Прогнозы эпидемиологов не оправдываются. С каждым годом наблюдается прирост количества пациентов с сахарным диабетом (СД), при этом преимущественно с СД 2 типа. Как следствие, по-прежнему актуальны вопросы эффективного, безопасного и доступного лечения заболевания [1–3]. Предиабетические нарушения (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушение гликемии натощак) на несколько лет опережают манифестацию СД 2 типа. В течение этого периода гипергликемия и сопутствующие факторы сердечно-сосудистого риска (избыточный вес/ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия) обуславливают повышение бремени осложнений к моменту постановки диагноза [4, 5].

В связи с развитием системных сосудистых осложнений, преждевременной инвалидизацией,

необходимостью пожизненной фармакотерапии и постоянного контроля гликемии, высокой смертностью СД ассоциируется с существенным увеличением расходов как системы здравоохранения, так и государства в целом [4, 6]. Известно, что не менее 12% общемировых трат на здравоохранение приходятся на долю СД [6]. Присоединение диабетических осложнений повышает стоимость лечения в среднем в три – десять раз [7].

Гликемический контроль и его связь с развитием осложнений

Важность достижения гликемического контроля с самого начала сахароснижающей терапии подтверждена обширной доказательной базой. Так, в исследовании UKPDS были получены данные



о долгосрочном влиянии раннего оптимального контроля гликемии на клинические исходы СД 2 типа, в связи с чем была предложена концепция метаболической памяти, или эффекта наследия. Установлено, что у больных с впервые выявленным СД 2 типа интенсивный контроль гликемии в течение 7,5 года при снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% приводит к уменьшению риска развития микроангиопатий на 37%, инфаркта миокарда на 14%, инсульта на 12%, ампутации конечностей на 43% и смерти, связанной с СД 2 типа, на 21% [8].

Следовательно, предшествующий удовлетворительный или неудовлетворительный гликемический контроль способен влиять на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений [9]. Показано, что профилактика микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа возможна, если удастся достичь и поддерживать целевую гликемию с дебюта заболевания и как минимум в течение последующих семи – десяти лет [10]. Однако проблемы, связанные с достижением должного метаболического контроля и развитием хронических осложнений СД, пока решить не удается. Согласно результатам метаанализа 24 исследований, проведенного К. Khunti и соавт., только 42,8% пациентов (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 38,1–47,5%) достигают целевого уровня глюкозы в крови [11].

В последние десятилетия получены результаты крупных исследований сердечно-сосудистых исходов (Cardiovascular Outcome Trials, CVOTs) на фоне применения сахароснижающих препаратов (ССП), что позволило сформировать серьезную доказательную базу в отношении их положительного влияния на сердечно-сосудистые, а также почечные исходы у больных СД 2 типа [12]. В результате претерпела существенные изменения тактика назначения ССП. В настоящее время лечение можно назначать с учетом доминирующей клинической проблемы (высокий риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) или наличие таковых, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП)) и таким образом улучшить прогноз заболевания [13].

Пусковым фактором развития диабетических осложнений, неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов признается именно хроническая гипергликемия. Оценка влияния исходного гликемического контроля на остаточный сердечно-сосудистый риск у больных СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне приема статинов (субанализ результатов исследования ACCELERATE) продемонстрировала, что уровень HbA1c остается независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистых событий у получающих оптимальное лечение [14].

Кроме того, установлено, что у большинства пациентов кардио- и нефропротективные эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного

пептида 1 (арГПП-1) не могут быть достигнуты без эффективного контроля гликемии. Для снижения риска возникновения осложнений уровень HbA1c должен составлять менее 7% [15, 16].

D. Giugliano и соавт. проанализировали результаты 12 исследований сердечно-сосудистых исходов с участием 120 765 пациентов с целью изучения связи между гликемическим контролем, ранее существовавшими АССЗ и основными сердечно-сосудистыми событиями (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) [17]. Применение как арГПП-1, так и иНГЛТ-2 по сравнению с использованием плацебо способствовало значительному снижению (на 14%) риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ранее существовавшими АССЗ и незначительному повышению (на 2%) риска достижения MACE у лиц без АССЗ ($p = 0,021$). Мета-регрессионный анализ результатов показал значимую связь между снижением уровня HbA1c и снижением MACE ($p = 0,002$). Соответственно, большее снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ожидалось, если бы во всех CVOTs уровень HbA1c уменьшился на 0,9%, или на 33% от исходного. Был сделан вывод, что иНГЛТ-2 и арГПП-1 должны включаться в схему лечения больных СД 2 типа и манифестными ССЗ с должным вниманием к улучшению гликемического контроля, что способно усилить положительный эффект препаратов в отношении MACE.

Аналогичные результаты получены Р. Ambrosi и соавт. при проведении метаанализа 14 CVOTs (рис. 1). Выявлена связь между уменьшением уровня HbA1c и частоты достижения MACE, которая была значимой при поправке на снижение массы тела ($p = 0,019$). По мнению ученых, изменения уровня HbA1c следует учитывать при интерпретации влияния ССП на сердечно-сосудистые исходы [18].

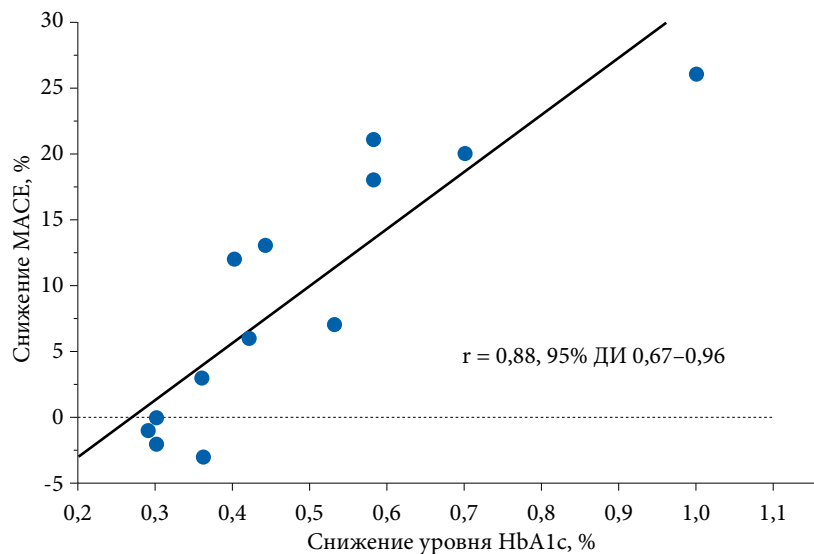


Рис. 1. Регрессия снижения основных тяжелых сердечно-сосудистых событий (MACE) по сравнению со снижением уровня HbA1c на фоне сахароснижающей терапии в 14 исследованиях сердечно-сосудистых исходов



Анализ результатов крупномасштабных CVOTs, в частности исследований LEADER и REWIND, показал, что снижение концентрации HbA1c является одним из важных параметров в отношении прогноза кардиопротективных эффектов, на долю которых приходится до 82% [19].

Современная стратегия медикаментозных вмешательств

Пациенты с СД 2 типа как можно раньше должны получать лечение в соответствии с национальными и международными рекомендациями, краеугольным камнем которых является персонализированный подход. Изменение образа жизни (рациональное питание и повышение физической активности) и обучение принципам управления заболеванием рассматриваются как неотъемлемые части терапии и должны проводиться на протяжении всей жизни [13].

Действующие рекомендации также акцентируют внимание на важности объединения глюкозо- и кардиоцентричных подходов на пути к достижению ключевых целей: снижение кардиоренального риска у пациентов с СД 2 типа и высоким риском (в дополнение к комплексному управлению рисками развития ССЗ), достижение и длительное поддержание целевой гликемии (рис. 2) [20]. При выборе ССП приоритетными являются эффективность, безопасность и возможность влиять на клинические исходы. Кроме того, следует учитывать влияние на массу тела, а также стоимость лечения и предпочтения пациента [13, 20, 21].

На сегодняшний день существует несколько основных групп ССП: бигуаниды (метформин (МЕТ)), производные сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидинионы

(ТЗД), глиниды (ГЛН), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), арГПП-1, иНГЛТ-2, инсулин. Однако ни один из них пока не способен замедлить прогрессирующую потерю функции β -клеток [22].

Согласно российским рекомендациям [13], при наличии противопоказаний к назначению препаратов первой линии или их плохой переносимости, а также для интенсификации лечения при неудовлетворительном контроле гликемии возможно применение препарата другой группы с оценкой его безопасности/нейтральности в отношении доминирующей клинической проблемы. В качестве второй линии терапии предпочтительны препараты, ассоциированные с низким риском гипогликемий, а при наличии АССЗ, ХСН или ХБП – с доказанным преимуществом при данных состояниях.

Производные сульфонилмочевины

Производные сульфонилмочевины – средства с длительной историей применения, поэтому их преимущества и недостатки хорошо изучены [23, 24]. Применение ПСМ безопасно (нейтрально) при наличии у больных СД 2 типа факторов высокого риска возникновения АССЗ (возраст 55 лет и старше плюс стеноз коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофия левого желудочка), АССЗ (не рекомендован глибенкламид), ХБП (до ХБП С4 включительно, глибенкламид не рекомендован при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м²). Пациентам с ХСН не рекомендован глибенкламид, другие ПСМ назначают с осторожностью [13].

Несмотря на изменения в современных алгоритмах лечения, ПСМ остаются одними из часто назначаемых препаратов при СД 2 типа [22–26]. Приверженность ПСМ со стороны врачей обусловлена невысокой ценой, определяющей доступность и экономическую эффективность лечения, эффективностью (на фоне монотерапии уровень HbA1c в среднем снижается на 1–2%), быстрым достижением сахароснижающего эффекта, нефро- и кардиопротекцией (только у гликлазида модифицированного высвобождения (МВ)) [25, 26].

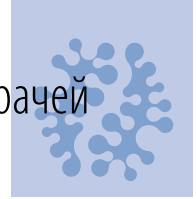
В настоящее время в России представлены следующие ПСМ: гликлазид МВ, гликлазид, глимепирид, гликвидон, глибенкламид. В структуре фармакотерапии СД 2 типа наиболее частыми двойными комбинациями являются «МЕТ + ПСМ» – 82,9%, «МЕТ + иДПП-4» – 11,7% [1]. Доля комбинаций «МЕТ + иНГЛТ-2» составляет 2,7%, «ПСМ + иДПП-4» – 1,8%, «МЕТ + арГПП-1» – 0,1%. Доля новых классов препаратов возрастает в составе тройных комбинаций в основном с ПСМ и МЕТ: «МЕТ + ПСМ + иДПП-4» – 63,7%, «МЕТ + ПСМ + иНГЛТ-2» – 23,5%, «МЕТ + иДПП-4 + иНГЛТ-2» – 6,3% (рис. 3) [1].

Несмотря на общий механизм действия (стимуляция секреции инсулина), представители ПСМ существенно различаются структурой, длительностью действия и другими фармакологическими свойствами. Особенности фармакокинетики, различное



* Положительные эффекты.

Рис. 2. Подходы к выбору сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа



сродство, селективность и обратимость связывания с рецептором сульфонилмочевины 1 (SUR-1) β -клеток обуславливают значимые различия в отношении профиля и безопасности действия (гипогликемии, сердечно-сосудистые эффекты), что важно при выборе конкретного препарата из данной группы [27, 28].

Ключевой фактор, определяющий возможность и место препарата в современных руководствах по лечению СД 2 типа, – сердечно-сосудистые эффекты [28]. В отношении большинства представителей ПСМ не получено однозначных данных о сердечно-сосудистой безопасности. При этом гликлазид МВ (оригинальный препарат Диабетон® МВ) продемонстрировал безопасность у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Данные о негативном влиянии препарата у больных с СД 2 типа и ХСН отсутствуют [22, 27, 29].

В современных руководствах гликлазид МВ характеризуется как препарат с благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности, ренопротективными эффектами, низким риском развития гипогликемий и увеличения массы тела [13, 25, 27]. Не случайно среди ПСМ это один из наиболее широко применяемых в клинической практике препаратов [26, 30, 31].

Фармакологические особенности, возможности и преимущества гликлазида МВ

Разработка ПСМ с модифицированным высвобождением действующего вещества – гликлазида МВ обеспечила важные преимущества, включая лучший контроль заболевания, высокую эффективность при минимальном риске развития побочных эффектов, в частности развитие гипогликемий, прибавка массы тела [22, 24, 32]. Например, оригинальный препарат гликлазида МВ, произведенный с использованием гидрофильного матрикса (гипромелоза), характеризуется постепенным пролонгированным высвобождением активного вещества (в течение 24 часов) с максимальной его концентрацией в дневное время и постепенным снижением ночью, что соответствует суточному профилю гликемии и обуславливает уменьшение риска возникновения гипогликемий [33].

Благодаря восстановлению физиологической секреции инсулина и обратимому характеру связывания с SUR-1 гликлазид МВ обладает высокой сахароснижающей эффективностью, а благодаря образованию неактивных метаболитов – меньшим риском развития гипогликемий [23, 25, 27]. Гликлазид МВ, молекула которого не содержит бензамидной группы, имеющей сродство с клетками сердца и сосудов, проявляет в 16 000 раз большую селективность к SUR-1 β -клеток и практически не блокирует SUR-2 в сердечной и гладких мышцах [34]. Таким образом, в отличие от глибенкламида, селективно взаимодействуя с SUR-1 β -клеток, гликлазид МВ не нарушает процессы ишемического preconditionирования [24, 29].

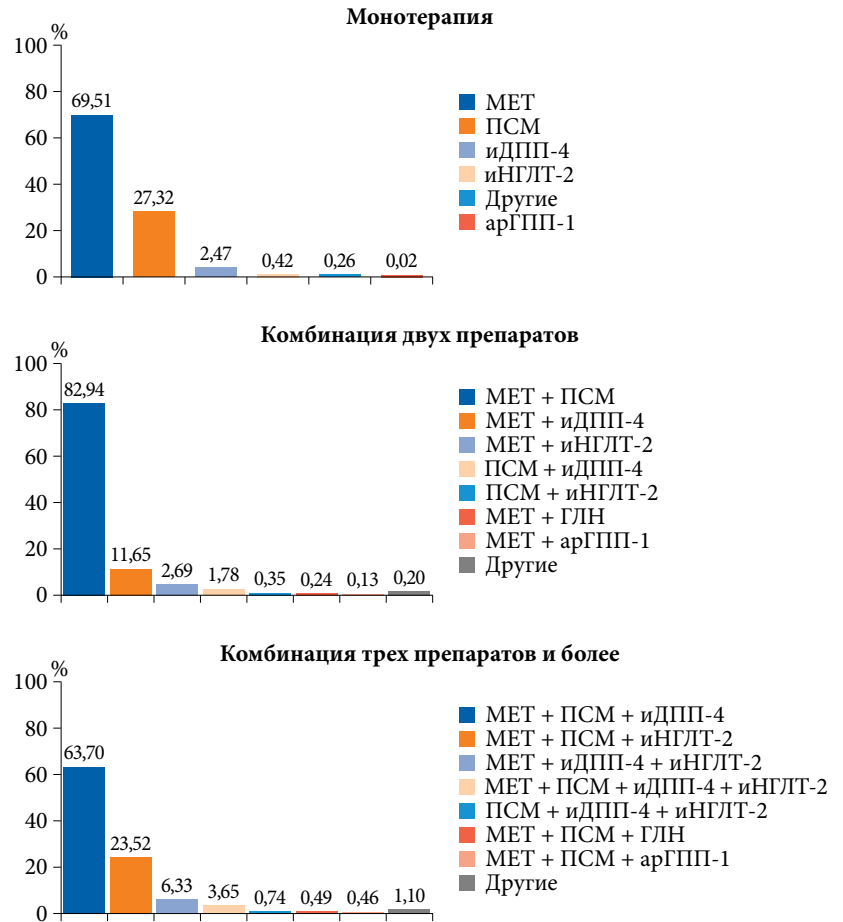


Рис. 3. Распределение неинсулиновых препаратов при проведении моно-, двух- и трехкомпонентной терапии (данные по Российской Федерации на 01.01.2021)

Как уже подчеркивалось ранее, терапия СД 2 типа направлена на снижение риска развития системных сосудистых осложнений. Диабетическая нефропатия – распространенное, зачастую поздно диагностируемое микрососудистое осложнение с крайне неблагоприятными исходами, которое ассоциируется с высоким риском возникновения сердечно-сосудистой патологии и смерти. Данное состояние является ведущей причиной развития почечной недостаточности, нередко требующей заместительной почечной терапии [35].

Для замедления прогрессирования диабетической нефропатии, предотвращения острых и хронических осложнений особую роль играют ранний скрининг (выявление повышения альбуминурии, снижения расчетной СКФ (рСКФ)), эффективные стратегии метаболического контроля, кардио- и нефропротекция. Доказано, что раннее лечение диабетической нефропатии может замедлить или предотвратить ее прогрессирование [28, 36–39].

Возможность длительного и безопасного применения оригинального гликлазида МВ при СД 2 типа и улучшения на его фоне прогноза в отношении диабетических осложнений установлена



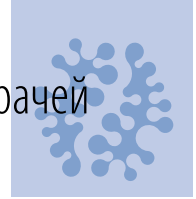
в исследовании ADVANCE [38]. Интенсивный гликемический контроль, основанный на применении гликлазида МВ, на 10% снизил риск наступления комбинированной конечной точки по микро- и макрососудистым осложнениям. Это было достигнуто преимущественно за счет уменьшения риска развития микрососудистой патологии на 14%, включая риск развития или ухудшения течения диабетической нефропатии на 21%, достижения терминальной стадии почечной недостаточности на 65%, развития новых случаев микроальбуминурии и протеинурии на 9 и 30% соответственно, любых почечных исходов на 11%. Кроме того, оптимальный контроль гликемии на фоне применения гликлазида МВ способствовал регрессу альбуминурии как минимум на одну стадию у 62% пациентов с СД 2 типа, возвращению уровня альбумина к норме у 57% [38]. Эти данные представляют особую ценность, поскольку микроальбуминурия даже у лиц с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² связана с более высокой сердечно-сосудистой смертностью и быстрыми темпами снижения СКФ [39]. Отсроченный эффект ранней интенсивной стратегии на основе использования оригинального гликлазида МВ (препарата Диабетон МВ*) подтвержден результатами постинтервенционного наблюдательного исследования ADVANCE-ON [40]. Препарат продемонстрировал не только долгосрочную сердечно-сосудистую, но и почечную безопасность. Так, на 46% снизилась частота случаев достижения терминальной стадии почечной недостаточности (относительный риск (ОР) 0,54 (95% ДИ 0,34–0,85; $p = 0,007$)). Благодаря нефропротективному воздействию, благоприятному профилю кардиобезопасности гликлазид МВ является единственным ПСМ, рекомендованным к применению в России у лиц с СД 2 типа и ХБП С1–3а [13].

К основным недостаткам ПСМ относят риск развития гипогликемий и увеличения массы тела. Однако в этом отношении ПСМ также достаточно разнообразны.

Показана существенная разница риска развития гипогликемий, включая эпизоды тяжелой гипогликемии, между разными препаратами ПСМ [25, 27, 31, 32]. Более низкий риск обусловлен отсутствием активных метаболитов, избирательностью и обратимостью связывания ПСМ с рецепторами SUR-1 на β -клетках поджелудочной железы. Низкая скорость диссоциации комплекса «ПСМ – SUR-1» может определять высокий риск возникновения гипогликемий [23, 41, 42]. Длительно действующие и образующие активные метаболиты ПСМ повышают риски пролонгированной и тяжелой гипогликемии, особенно у пожилых пациентов [22, 23, 43]. Низкий риск гипогликемий отмечается при лечении гликлазидом МВ. Препарат метаболизируется в печени до неактивных метаболитов, которые выводятся с мочой. Гликлазид не увеличивает частоту эпизодов гипогликемий при ХБП, являющейся фактором риска таковых [25, 27, 28, 31].

Известно, что данные национальных регистров отражают реальную ситуацию в клинической практике. Кроме того, они дополняют информацию, полученную в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), поскольку предоставляют данные эффективности и безопасности терапии у не вошедших в исследования по критериям исключения. L.-L. Lim и соавт. провели анализ регистра JADE, который включал данные пациентов с СД 2 типа из 11 стран Азиатского региона с ноября 2007 г. по декабрь 2019 г. [31]. В анализ не включали лиц, получавших инсулин и/или аргПП-1. Общее количество больных составило 62 512, из них 53,6% мужчин, средний возраст – 57,3 ± 11,8 года. Терапию на основе ПСМ получали 59,4%, наиболее частыми двойными комбинациями были «МЕТ + ПСМ» (79,5%) и «ПСМ + иДПП-4» (22,1%). Из 32 558 получавших ПСМ 15 312 находились на терапии гликлазидом МВ. У последних отмечалось более тяжелое течение СД 2 типа. В частности, применявшие гликлазид МВ по сравнению с пациентами, получавшими глимепирид, глибенкламид и глипизид, были старше (59,7 ± 11,5 против 56,5 ± 11,3 года, в возрасте 65 лет и более было 31,6 против 22,3%, $p < 0,001$), имели большую продолжительность заболевания (семь против шести лет, $p < 0,001$). Кроме того, у них была более низкая рСКФ (79,7 против 80,6 мл/мин/1,73 м², $p < 0,001$). Эта группа превосходила другие группы по числу лиц с ХБП (17,7 против 14,4%; $p < 0,001$) и другими выявленными осложнениями (диабетическая нейропатия, ретинопатия, сердечно-сосудистые заболевания, $p < 0,001$). Несмотря на более тяжелое течение СД 2 типа, у принимавших гликлазид частота гипогликемий была на 19% ниже (отношение шансов (ОШ) 0,81 (95% ДИ 0,72–0,92, $p = 0,001$)), чем у получавших другие ПСМ. Согласно данным регистра, гликлазид превосходил другие ПСМ по эффективности. Так, на фоне терапии гликлазидом чаще отмечалось достижение уровня HbA_{1c} 7% (ОШ 1,09 (95% ДИ 1,02–1,17)) [31].

Доказательства эффективности и внутриклассовых преимуществ гликлазида МВ представлены в метаанализе А. Maloney и соавт. Данный метаанализ был посвящен всесторонней оценке сахароснижающей эффективности, влияния на массу тела и риск развития гипогликемий 24 ССП из шести групп (бигуаниды – метформин, аргПП-1 – албиглутид, дулаглутид, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид и семаглутид, иНГЛТ-2 – канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин, ПСМ – гликлазид, глипизид, глимепирид и глибенкламид, иДПП-4 – алоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин и вилдаглиптин, тиазолидиндионы – пиоглитазон, росиглитазон) [44]. Итогом метаанализа, объединившего 229 РКИ с участием 121 914 пациентов, стало выявление значимых для клинической практики различий не только между отдельными группами препаратов, но и между препаратами одной группы. Для объективного сравнения разных вариантов



лечения результаты корректировали с учетом значимых различий между исследованиями, в том числе по продолжительности терапии, исходному уровню HbA1c и дозам ССП.

Оценка гликемического контроля показала, что наибольшей эффективностью обладали аргПП-1 (снижение уровня HbA1c на 1,77%, но у разных представителей данной группы результат различался), наименьшей – иДПП-4 (снижение уровня HbA1c на 0,58–0,72%). Важно отметить, что гликлазид по эффективности превзошел иДПП-4, иНГЛТ-2 и ТЗД. Уровень HbA1c снизился на 1,04 против 0,58–0,72, 0,65–1,01 и 0,62–0,98 соответственно.

По сравнению с плацебо увеличение ОР развития гипогликемии оказалось наибольшим у ПСМ. Однако внутри группы ПСМ таковой значимо различался с явным преимуществом в пользу гликлазида МВ. В частности, для данного препарата ОР составил 3,6 (2,5–5,1), что существенно меньше, чем для других ПСМ: для глимепирида – 8,9 (7,3–10,9), глибенкламида – 10,2 (7,9–13,2), глипизид – 13,9 (10,6–18,4). Важно отметить, что ОР развития эпизодов гипогликемии при применении гликлазида МВ и метформина был аналогичным – 3,6 и 2,0 соответственно.

Анализ динамики массы тела также продемонстрировал разницу эффектов разных ССП. При применении аргПП-1, кроме албиглутида, снижение массы тела варьировалось от 0,3 до 3,8 кг, иНГЛТ-2 – от 1,7 до 2,4 кг. Метформин ассоциировался с небольшой потерей массы тела – на 0,5 кг. Ингибиторы ДПП-4, напротив, – с незначительным ее увеличением. Прибавка массы тела отмечена при использовании ТЗД (4,9 кг) и ПСМ (2,0–3,0 кг). Наибольшее изменение зафиксировано при применении глибенкламида – увеличение массы тела на 3,0 кг.

Необходимо отметить, что риск гипогликемии может быть связан не только с применением конкретных ССП, но и с изменением питания (увеличение временных промежутков между приемами пищи, недостаточное количество углеводов, голодание), физической активностью и злоупотреблением алкоголем. Поэтому риск гипогликемий может возрастать у пациентов с СД 2 типа, соблюдающих религиозные посты, в частности во время празднования Рамадана (полное воздержание от приема пищи и питья от рассвета до заката) [45].

В проспективном международном исследовании DIA-RAMADAN была показана высокая безопасность оригинального гликлазида МВ в период Рамадана. В данном исследовании приняли участие 1244 пациента с СД 2 типа, 94,9% из которых получали гликлазид МВ в дозе 60 мг и более [46]. Больные принимали гликлазид МВ один раз в день в течение 14–18 недель. Средняя продолжительность поста составила $28,7 \pm 3,5$ дня, средняя продолжительность поста в сутки – $14,7 \pm 1,5$ часа. До начала Рамадана пациенты принимали гликлазид МВ однократно во время завтрака. Только 0,2% сообщили об эпизоде симптоматической гипогликемии. В соответствии с рекомендациями Международной диабетической

Зарегистрированные эпизоды симптоматической гипогликемии в исследовании DIA-RAMADAN, %

| Параметр | Перед Рамаданом | Во время Рамадана | После Рамадана |
|---|-----------------|-------------------|----------------|
| Пациенты как минимум с одним эпизодом симптоматической гипогликемии (подтвержденным или нет)* | 0,2 | 2,2 | 0,3 |

* Симптоматическую гипогликемию определяли как наличие как минимум одного из следующих симптомов: потливость, бледность кожных покровов, тремор, сильный голод, сильное сердцебиение, нарушение зрения, сонливость, слабость, головокружение, трудности с концентрацией внимания, трудности с речью или письмом, нарушение координации движений, необъяснимое изменение поведения или настроения, спутанность сознания, тошнота, головная боль, подтвержденный эпизод – выявление уровня глюкозы в крови ≤ 70 мг/дл ($\leq 3,9$ ммоль/л), неподтвержденный эпизод – уровень глюкозы в крови не измерялся.

федерации и Американской диабетической ассоциации [45] по стандартной клинической практике лечения СД 2 типа во время Рамадана пациентам был назначен прием гликлазида МВ во время вечернего разговения после заката. Приверженность режиму лечения составила 99,5%.

У лиц с СД 2 типа, которые соблюдали пост и принимали оригинальный гликлазид МВ, не было отмечено эпизодов тяжелой гипогликемии (таблица). Лечение характеризовалось очень низкой частотой симптоматических эпизодов гипогликемии во время (2,2%) и до/после голодания (0,3% и менее) в условиях поддержания стабильного уровня HbA1c (-0,3%) и массы тела (-0,5 кг). Применение гликлазида МВ (без коррекции дозы во время Рамадана) в условиях реальной практики не было ассоциировано с повышением риска гипогликемий, что еще раз доказывает высокую безопасность терапии, даже в тех ситуациях, когда риск гипогликемий значительно повышен [24, 31].

Согласно действующим рекомендациям Международной диабетической федерации и Американской диабетической ассоциации, больные СД 2 типа, собирающиеся поститься во время празднования Рамадана и принимающие ПСМ в качестве основной терапии, могут продолжить их прием, отдавая предпочтение препаратам с модифицированным высвобождением и более безопасным в отношении риска гипогликемий. Глибенкламид ассоциирован с более высоким риском развития гипогликемии, поэтому во время религиозных постов следует избегать его приема [45].

Влияние на качество жизни

Наличие СД 2 типа влечет за собой снижение качества жизни вследствие развития серьезных сосудистых осложнений, необходимости пожизненной терапии, постоянного контроля гликемии и др. Поэтому важным аспектом эффективности терапии является субъективная оценка пациентом сахароснижающей фармакотерапии – благоприятное или неблагоприятное воздействие препарата на разные аспекты жизни [47].

Не так давно был проведен ретроспективный перекрестный анализ регистра JADE в отношении оценки качества жизни пациентов, получающих



ПСМ [47]. Исследователям были доступны данные общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D-3L). Опросник EuroQol-5D, разработанный Европейской группой исследования качества жизни, является широко используемым инструментом для оценки состояния здоровья в целях выявления нарушений функционирования по пяти аспектам: передвижение, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия [48, 49].

Было выбрано 47 895 пациентов, полностью заполнивших опросник EQ-5D-3L, 42 813 из которых наряду с модификацией образа жизни получали ССП, 5082 – только модифицировали образ жизни. В структуре ССП 60% приходилось на ПСМ, 47% из них на гликлазид, 53% – на другие препараты данной группы. Речь, в частности, идет о глимепириде – 39,9%, глибенкламиде – 8,6%.

У получавших гликлазид по сравнению с принимавшими другие ПСМ уровень HbA1c был ниже, а качество жизни выше по всем компонентам EQ-5D-3L ($p < 0,001$): подвижность (91,7 против 86,2%), уход за собой (97,2 против 93,9%), повседневная деятельность (94,7 против 91,2%), боль/дискомфорт (75,2 против 69,3%), тревога/депрессия (79,8 против 72,7%). При анализе всех компонентов EQ-5D-3L процент пациентов без проблем был также выше среди тех, кто получал гликлазид, по сравнению с принимавшими другие ПСМ – 62,9 и 55,0% соответственно.

Выбор эффективной и безопасной комбинации с производными сульфонилмочевины

Большинство пациентов с СД 2 типа получают несколько сахароснижающих препаратов. В реальной практике самой часто назначаемой является комбинация МЕТ с ПСМ [1]. Однако метформин плохо переносится некоторыми пациентами (нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта), а в ряде случаев даже противопоказан. Поэтому важно знать другие комбинации с ПСМ, которые хорошо изучены, эффективны и безопасны, особенно с учетом риска возникновения гипогликемий.

В связи со сказанным ранее интерес могут представлять результаты метаанализа D. Qian и соавт. по оценке эффективности и безопасности комбинированной сахароснижающей терапии у пациентов с неудовлетворительным контролем на фоне монотерапии ПСМ [50]. Проанализированы 24 РКИ продолжительностью от 24 до 52 недель с участием 10 032 пациентов. Систематический обзор проведен согласно критериям PRISMA. Ученые оценивали риск развития гипогликемий, эффективность (динамика уровня глюкозы плазмы натощак и HbA1c) и влияние на массу тела разных схем лечения. Средний возраст участников варьировался от 52 до 75 лет. Исходный уровень HbA1c в среднем составлял 8,5 (7,6–9,9)%, ИМТ – 28,6 (23,8–32,2) кг/м².

В отличие от плацебо все схемы лечения были связаны со значительно более высоким риском возникновения гипогликемий, за исключением комбинаций

ПСМ и иНГЛТ-2 (ОШ 1,35 (95% ДИ 0,81–2,25)), ПСМ и ингибитора α -глюкозидазы (иАГ) (ОШ 1,16 (95% ДИ 0,55–2,44)).

При комбинации с ПСМ все ССП в отличие от плацебо улучшали контроль гликемии (снижение уровня HbA1c на 0,59–1,12%, глюкозы плазмы натощак на 0,68–2,37 ммоль/л). Сравнение эффективности препаратов второй линии терапии в сочетании с ПСМ выявило, что добавление аргППП-1 к монотерапии ПСМ способствует наибольшему уменьшению уровня HbA1c. Отмечено достоверно большее снижение значений HbA1c при применении аргППП-1 по сравнению с использованием иНГЛТ-2 (-0,47% (95% ДИ -0,85– -0,09)), иДПП-4 (-0,45% (95% ДИ -0,73– -0,16)) и иАГ (-0,53% (95% ДИ -0,91– -0,15)). Необходимо подчеркнуть, что данные об уровне HbA1c были доступны в отношении 8930 пациентов в 23 РКИ. При применении всех препаратов второго ряда в сочетании с ПСМ выявлено значительное снижение значений глюкозы плазмы натощак – 2,77 ммоль/л (95% ДИ -4,14– -1,40) для ТЗД и -0,62 ммоль/л (95% ДИ -0,78– -0,47) для иДПП-4.

Попарный анализ комбинированных схем терапии, содержащих ПСМ, показал наибольшее снижение массы тела при использовании комбинации ПСМ и иНГЛТ-2 по сравнению с плацебо (-1,00 кг (95% ДИ -1,73– -0,27)). Наибольшее увеличение массы тела отмечено при комбинации ПСМ и иДПП-4 по сравнению с плацебо (1,00 кг (95% ДИ 0,90–1,11)). При комбинации ПСМ с аргППП-1 снижение массы тела составило 0,56 кг (95% ДИ -1,10– -0,02).

Исходя из результатов метаанализа, проведенного D. Qian и соавт., становится очевидным, что все ССП улучшают гликемический контроль при добавлении к ПСМ. Однако комбинация ПСМ с иНГЛТ-2 демонстрирует клинические преимущества в отношении риска развития гипогликемий и снижения массы тела. Комбинация «ПСМ + иНГЛТ-2» также является альтернативой для пациентов с СД 2 типа с непереносимостью метформина и неэффективностью монотерапии (рис. 4).

Преимущество комбинации гликлазида МВ с иНГЛТ-2 подтверждено при проведении субанализа результатов исследования DIA-RAMADAN, выполненном в подгруппе 102 пациентов, получавших гликлазид МВ в комбинации с иНГЛТ-2 (дапаглифлозин – 50%, эмпаглифлозин – 47%, канаглифлозин – 3%) и другими ССП или без них [51]. Важно отметить, что эти пациенты были моложе (средний возраст 51,4 ± 10,4 против 54,3 ± 10,4 года), имели большую длительность СД 2 типа (5,8 ± 4,5 против 5,4 ± 5,7 года), более высокий уровень HbA1c (7,7 ± 1,0 против 7,5 ± 0,9%) и больший спектр сопутствующих патологий (артериальная гипертензия – 58,8 против 33,7%, дислипидемия – 51,0 против 26,8%) по сравнению с теми, кто не получал такую комбинацию.

Приверженность комбинированной терапии гликлазидом МВ и иНГЛТ-2 составила 80% и более у 95,1% больных.

ДИАБЕТОН® МВ60

Гликлазид

Делимые таблетки

ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПАРТНЕР

в достижении цели и в поддержании контроля гликемии¹

► ДО 2 ТАБЛЕТОК В СУТКИ УТРОМ

Показания к применению*

Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела.

Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля



Реклама

1. Zaccardi F et al. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(12):2417-2426. Doi:10.1111/dom.14169.

Краткая справочная информация по безопасности – Диабетон® МВ. RU-23561-52749-17361(2)

СОСТАВ* – Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит: гликлазид – 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*** – У взрослых: сахарный диабет 2 типа (СД2) при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. **ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА:** снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с СД2 путем интенсивного гликемического контроля. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*** – Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2-2 таб.), в т.ч. для пациентов старше 65 лет и с почечной недостаточностью легкой и средней степени. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ 60 мг эквивалентна 2 таблеткам гликлазида МВ 30 мг. Насечка на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу 30 мг или 90 мг. У пациентов из группы риска развития гипогликемии рекомендуется начинать с дозы 30 мг. **Комбинированный приём с другим гипогликемическим средством:** Диабетон® МВ может применяться в сочетании с бигуанидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*** – Гиперчувствительность к гликлазиду или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе Перечень вспомогательных веществ, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома, почечная недостаточность тяжелой степени или печеночная недостаточность тяжелой степени (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); применение миконазола (см. раздел Взаимодействие); беременность и период грудного вскармливания (см. раздел Фертильность, беременность и лактация); возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*** – При приеме производных сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях требующая госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы в течение нескольких дней. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, потреблении пищи, бедной углеводами, после продолжительных или энергичных физических нагрузок, у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью, при передозировке препарата Диабетон® МВ. Пациенту необходимо разъяснить важность соблюдения диеты, необходимости регулярных физических нагрузок и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые питаются регулярно. Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ*** – 1) *Риск гипогликемии.* Противопоказано: миконазол, не рекомендовано: фенфибутазон, этанол; *осторожность:* другие гипогликемические препараты; бета-адреноблокаторы, флуконазол; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл); блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфаниламиды; кларитромицин и нестероидные противовоспалительные препараты. 2) *Риск гипергликемии.* Не рекомендовано: хлорпромазин в высоких дозах, глюкокортикостероиды, ритодрин, сальбутамол, тербуталин, препараты зверобоя продырявленного. 3) *Риск дисгликемии.* С осторожностью: фторхинолоны. 4) *Усиление действия антикоагулянтов* (например, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ*** – Беременность: заменить на инсулинотерапию; или заранее, или сразу после выявления беременности. **Лактация:** противопоказан. **Фертильность*** – **УПРАВЛЕНИЕ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ*** – Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии, особенно в начале терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*** – Гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор. **Реже:** кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макулопапулезная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и аутоиммунные буллезные нарушения) и в исключительных случаях лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). Гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза), гепатит (единичные случаи). При появлении хронической желтухи прекратить терапию. Преходящие зрительные расстройства в начале терапии. Класс-специфические эффекты, присущие производным сульфонилмочевины: эритроцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергический васкулит, гипонатриемия, повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с развитием холестаза и желтухи) и гепатит, в отдельных случаях приводящие к жизнеугрожающему нарушению функции печени. **ПЕРЕДОЗИРОВКА*** – В случае гипогликемической комы внутривенно вводит раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ*** – **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*** – Диабетон® МВ – производное сульфонилмочевины, снижает концентрацию глюкозы крови, стимулирует секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса, восстанавливая ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливая вторую фазу секреции инсулина. Гемовазкулярные эффекты. **ФОРМА ВЫПУСКА*** – Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 14 или 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости). **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ*** – «Лаборатории Сервье Индастри», Франция. ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия. АО «Сервье» 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

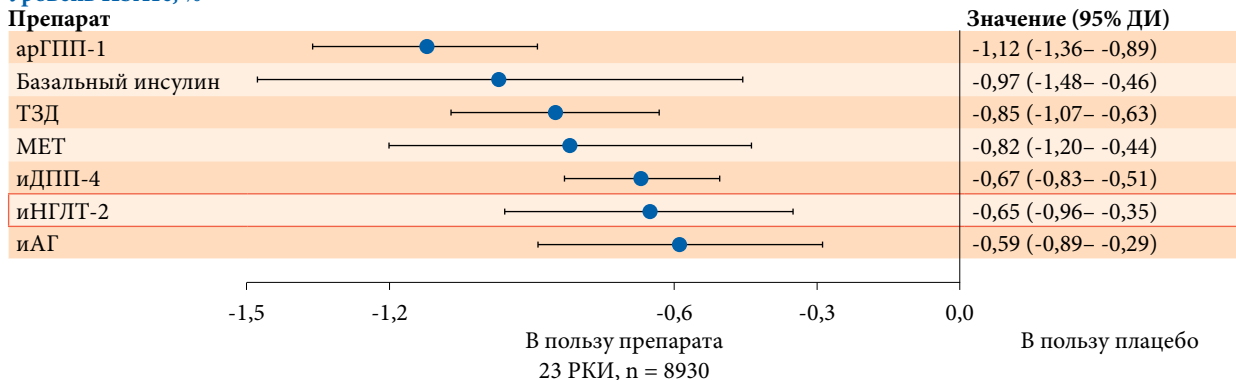
*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервье», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

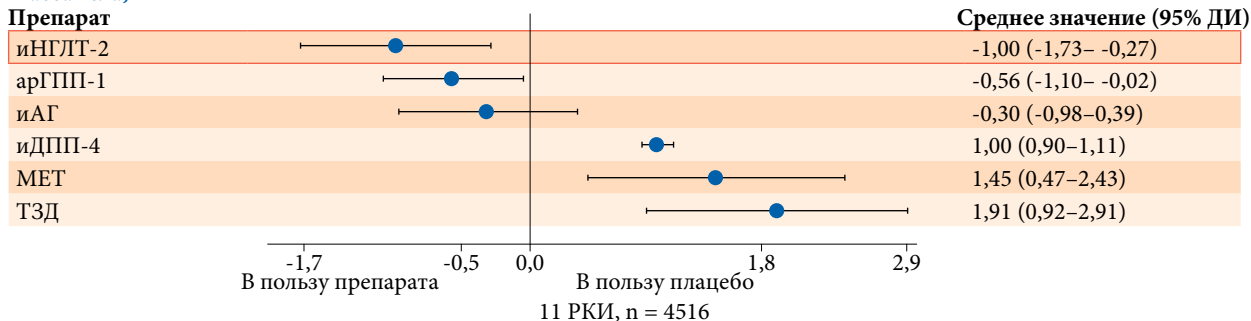
SERVIER



Уровень HbA1c, %



Масса тела, кг



Гипогликемия

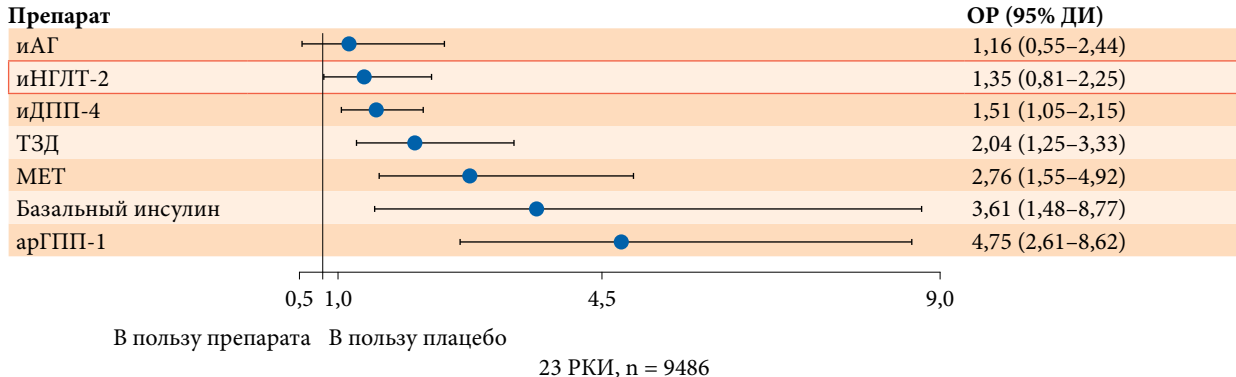


Рис. 4. Сравнение ССП при добавлении к ПСМ при лечении пациентов с СД 2 типа, не контролируемым на фоне монотерапии ПСМ (результаты сетевого метаанализа)

В исследовании было зафиксировано преимущество комбинации гликлазида МВ и иНГЛТ-2 по целому ряду позиций: низкая частота гипогликемических эпизодов, хорошая переносимость, улучшение контроля гликемии, снижение массы тела. Кроме того, согласно субанализу данных исследования DIA-RAMADAN, такое лечение может быть эффективным и безопасным в период соблюдения постов.

Заключение

Современные стратегии улучшения терапевтических результатов у пациентов с СД 2 типа ориентированы на достижение и долгосрочное удержание гликемического контроля с приоритетным использованием препаратов, доказавших положительное влияние на сердечно-сосудистый риск.

Применение ПСМ в качестве второй и третьей линии терапии СД 2 типа оправданно у большинства больных. Особое место среди препаратов данной группы занимает оригинальный гликлазид МВ (препарат Диабетон МВ®), что обусловлено не только его эффективностью, но и благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности, нефропротективными эффектами. Препарат характеризуется низким риском развития гипогликемий и прибавки массы тела, что, несомненно, оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов.

Более широкое использование гликлазида МВ в составе разных схем лечения СД 2 типа будет способствовать достижению поставленных терапевтических целей. 🌐

Конфликт интересов

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция).



Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (3): 204–221.
2. <http://www.emro.who.int/noncommunicable-diseases/diabetes/index.html>.
3. Upadhyay J, Polyzos S.A., Perakakisbd N., et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: an update. *Metabolism*. 2018; 78: 13–42.
4. Selvin E., Wang D., Lee A.K., et al. Identifying trends in undiagnosed diabetes in U.S. adults by using a confirmatory definition: a cross-sectional study. *Ann. Intern. Med.* 2017; 167 (11): 769–776.
5. Consentino F., Grant P., Abovans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (2): 255–323.
6. Bommer C., Sagalova V., Heeseemann E., et al. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018; 41 (5): 963–970.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Проблемы контроля качества диабетологической службы в России по данным на январь 2007 г. *Сахарный диабет*. 2008; 11 (3): 55–57.
8. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321 (7258): 405–412.
9. Testa R., Bonfigli A.R., Prattichizzo F., et al. The “metabolic memory” theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications. *Nutrients*. 2017; 9 (5): 437.
10. Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E. The metabolic memory: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J. Clin. Metab.* 2009; 94 (2): 410–415.
11. Khunti K., Ceriello A., Cos X., De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 137: 137–148.
12. Hussein H., Zaccardi F., Khunti K., et al. Cardiovascular efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Diabet. Med.* 2019; 36 (4): 444–452.
13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023.
14. Menon V., Kumar A., Patel D.R., et al. Impact of baseline glycemic control on residual cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus and high-risk vascular disease treated with statin therapy. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9 (1): e014328.
15. Elgart J.F., Silvestrini C., Prestes M., et al. Drug treatment of type 2 diabetes: its cost is significantly associated with HbA1c levels. *Int. J. Clin. Pract.* 2019; 73 (4): e13336.
16. Inoue K., Nianogo R., Telesca D., et al. Low HbA1c levels and all-cause or cardiovascular mortality among people without diabetes: the US National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2015. *Int. J. Epidemiol.* 2021; 50 (4): 1373–1383.
17. Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G., et al. Glycemic control, preexisting cardiovascular disease, and risk of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials and intensive glucose control trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8 (12): e012356.
18. Ambrosi P., Dumas A., Villani P., Giorgi R. Glycosylated hemoglobin as a surrogate for the prevention of cardiovascular events in cardiovascular outcome trials comparing new antidiabetic drugs to placebo. *Cardiology*. 2020; 145 (6): 370–374.
19. Nauck M.A., Quast D.R., Wefers J., Meier J.J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol. Metab.* 2021; 46: 101102.
20. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., et al. Erratum. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Suppl. 1): S158–S190.
21. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., et al. Standards of Medical Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Suppl. 1): S1–S285.
22. Dalle S., Abderrahmani A., Renard E. Pharmacological inhibitors of β -cell dysfunction and death as therapeutics for diabetes. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1076343.
23. Мкртумян А.М., Духанин А.С. «Дорожная карта» препарата Диабетон МВ. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (12): 28–38.
24. Аметов А.С., Черникова Н.А., Кнышенко О.А. Роль и место препаратов сульфонилмочевины в современном управлении сахарным диабетом типа 2. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019; 8 (1): 40–48.
25. Моргунов Л.Ю., Ерина Е.Э. Гликлазид МВ: очевидные преимущества. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021; 10 (2): 74–81.
26. Sola D., Rossi L., Schianca G.P.C., et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch. Med. Sci.* 2015; 11 (4): 840–848.
27. Singh A.K., Singh R. Is gliclazide a sulfonylurea with difference? A review in 2016. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2016; 9 (6): 839–851.
28. Tang S.C.W., Chan G.C.W., Lai K.N. Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy. *F1000Res*. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-1044.
29. Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г. Кардиоваскулярная безопасность современных препаратов сульфонилмочевины как фактор, определяющий приоритетный выбор. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2016; 4: 22–31.
30. Hirakawa Y., Arima H., Zoungas S., et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2014; 37 (8): 2359–2365.
31. Lim L.-L., Lau E.S.H., Cheung J.T.K., et al. Real-world usage of sulphonylureas in Asian patients with type 2 diabetes using the Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) register. *Diabetes Obes. Metab.* 2022 // <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14865>.



32. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Низкий риск гипогликемий и высокая эффективность гликлазида: результаты последних исследований. Сахарный диабет. 2021; 24 (4): 350–356.
33. Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Обзор результатов международного наблюдательного исследования EASYDia. Влияние титрации дозы Диабетона МВ на эффективность терапии сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2019; 22 (2): 159–164.
34. Abdelmoneim A.S., Hasenbank S.E., Seubert J.M., et al. Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues: a systematic review. Diabetes Obes. Metab. 2012; 14 (2): 130–138.
35. Umanath K., Lewis J.B. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018. Am. J. Kidney Dis. 2018; 71 (6): 884–895.
36. 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; 352 (9131): 837–853.
37. Mahnensmith R.L., Zorzanello M., Hsu Y.H., Williams M.E. A quality improvement model for optimizing care of the diabetic end-stage renal disease patient. Semin. Dial. 2010; 23 (2): 206–213.
38. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (24): 2560–2572.
39. Perkovic V., Heerspink H.L., Chalmers J., et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. Kidney Int. 2013; 83 (3): 517–523.
40. Wong M.G., Perkovic V., Chalmers J., et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. Diabetes Care. 2016; 39 (5): 694–700.
41. Chan S.P., Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. Diabetes Res. Clin. Pract. 2015; 110 (1): 75–81.
42. Douros A., Yin H., Yu O.H.Y., et al. Pharmacologic differences of sulphonylureas and the risk of adverse cardiovascular and hypoglycemic events. Diabetes Care. 2017; 40 (11): 1506–1513.
43. Manta A., Peppia M. Sulphonylureas as treatment choice in diabetes mellitus: where are we now? // <https://www.oatext.com/sulphonylureas-as-treatment-choice-in-diabetes-mellitus-where-are-we-now.php>.
44. Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. Clin. Pharmacol. Ther. 2019; 105 (5): 1213–1223.
45. Эль-Тарави Я.А., Баймухамбетова Д.В., Горленко К.Л. и др. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом во время месяца Рамадан. Сахарный диабет. 2023; 26 (1): 82–92.
46. Hassanein M., Al Sifri S., Shaikh S., et al. A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. Diabetes Res. Clin. Pract. 2020; 163: 108154.
47. Lim L.-L., Lau E.S.H., Chan S.P., et al. Real-world evidence on health-related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus using sulphonylureas: an analysis of the Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) Register. Diabetes Res. Clin. Pract. 2023; 203: 110855.
48. Karimi M., Brazier J. Health, health-related quality of life, and quality of life: what is the difference? Pharmacoeconomics. 2016; 34 (7): 645–649.
49. Цымбал И.Н., Безмельницына Л.Ю., Аксенова Н.В., Давыдова А.Д. Опыт применения опросника EuroQol-5D при оценке результатов реабилитации детей подросткового возраста после ортопедических операций. Вестник Межрегионального центра исследования качества жизни. 2021; 37–38: 54–61.
50. Qian D., Zhang T., Tan X., et al. Comparison of antidiabetic drugs added to sulphonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. PLoS One. 2018; 13 (8): e0202563.
51. Hassanein M., Durocher A., Cortese V. Tolerability and effectiveness of gliclazide MR-SGLT2i combination in type 2 diabetes people fasting during Ramadan: a subgroup analysis of the real-world DIA-RAMADAN study. Diabetol. 2023; 66 (Suppl. 1): S1–S536.

The Undiscussable Importance of Glycemic Control in the Era of Organoprotective Hypoglycemic Therapy

Ye.V. Biryukova, MD, PhD, Prof.

Federal State Budgetary Educational Institution 'Russian University of Medicine' of the Ministry of Health of the Russian Federation
State Budgetary Healthcare Institution 'A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center' Moscow Department of Health

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

The treatment of type 2 diabetes mellitus is an important task of modern medicine due to the inexorable spread of the disease. The article discusses the possibilities of modern sugar-lowering pharmacotherapy. To increase its effectiveness, emphasized the need for prescribing drug combinations.

Despite changes in modern algorithms, sulphonylurea derivatives remain one of the most frequently prescribed for type 2 diabetes. Representatives of this group differ significantly from each other in structure, duration of action and pharmacological properties, which determines their therapeutic effects.

The original modified-release gliclazide (Diabeton MR®) has a number of advantages over other drugs from the group of sulphonylurea derivatives, including in terms of safety in various clinical situations. A combination of gliclazide MR and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors is considered a promising option.

Keywords: diabetes mellitus, glycemic control, sulphonylurea derivatives, gliclazide MR, hypoglycemia



SPSP

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ ФЛЕБОЛОГОВ

III СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «БЕЛЫЕ НОЧИ КАРЕЛИИ»

31 МАЯ - 1 ИЮНЯ
2024

В 2024 г. в Петрозаводске в третий раз будет проходить Северо-Западная конференция «Белые ночи Карелии»

Тематика конференции:

- Эстетическая флебология
- Венотонизирующие препараты
- Компрессионный трикотаж
- Венозный тромбоземболизм
- Посттромботическая болезнь

ООО «Мономакс» – официальный сервис-агент

Тел.: +7 911 912 55 24



email: karelia@onlinereg.ru

Место проведения:



Отель «Фрегат», 4*
г. Петрозаводск,
пр. Карла Маркса, 1А

www.conferencekarelia.org

Реклама



Инновационные стратегии в борьбе с метаболическим синдромом: комплексный подход к успешной терапии

А.Н. Оранская, к.м.н.

Адрес для переписки: Алевтина Николаевна Оранская, anor2004@list.ru

Для цитирования: Оранская А.Н. Инновационные стратегии в борьбе с метаболическим синдромом: комплексный подход к успешной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (8): 44–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-8-44-52

Многоликость клинических проявлений метаболического синдрома, неполностью изученный патогенез требуют поиска оптимальной терапии данного состояния.

Известно, что у женщин и мужчин с метаболическим синдромом происходит изменение репродуктивной функции, усугубляющееся с возрастом. У молодых пациенток с ожирением нередко имеет место синдром поликистозных яичников. Возможно ли при этом решить вопрос деторождения без применения вспомогательных репродуктивных технологий и есть ли средства, улучшающие их результат? Что необходимо учитывать специалистам в комплексной терапии метаболического синдрома?

Ключевые слова: метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, вспомогательные репродуктивные технологии, гестационный сахарный диабет, репродуктивный возраст, фертильность, инозит, фолиевая кислота, хром

Термины «репродуктивный период», «генеративный период», «период плодovitости» применяются для обозначения периода жизни, в течение которого мужчина способен оплодотворить, а женщина зачать и родить, то есть периода сохранения способности организма к воспроизводству потомства. В демографии продолжительность репродуктивного периода определяется границами репродуктивного возраста. Для женщин это период от менархе до менопаузы. В России таковым считается период с 15 до 49 лет. Давно известно возрастание рисков гестации, развития и рождения при естественной беременности у матерей старшего детородного возраста. Возраст матери также связан с шансами на естественное зачатие. Возраст женщины признан наиболее прогностическим фактором и при проведении вспомогательных репродуктивных технологий. Так, увеличение возраста матери, особо это относится к женщинам старше 35 лет, ассоциируется с повышенным риском анеуплоидии эмбриона, неудачной имплантации и выкидыша [1]. Несмотря на это, в последнее время наблюдается тенденция к увеличению среднего возраста женщины при рождении первого ребенка. По оценке Минтруда России, в 2021 г. он составлял 28 лет (публикация ТАСС от 15.10.2021), к 2030 г. может достичь 30 лет.

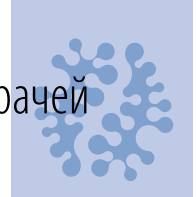
Согласно данным Европейской экономической комиссии Организации Объединенных Наций, наибольший возраст среди первородящих отмечается в Италии и Испании – 31,6 года (рис. 1). По сообщению РБК, в 2021 г. в России женщины старше 40 лет родили 56,86 тыс. детей. Это максимальная цифра с 1990 г. (рис. 2). С 2008 г. количество рожденных детей в данной группе ежегодно увеличивается на 8%, или на 2,5 тыс., при этом чаще всего это вторые и третьи дети [2].

Если репродуктивному возрасту женщины уделяется много внимания, мужскому – значительно меньше.

Репродуктивный возраст мужчин – с 16 до 59 лет. Однако сперматозоиды в эякуляте остаются до преклонных лет. Известен факт, когда отцом стал 94-летний мужчина [3].

Длительное время оценивалась только мужская инфертильность (невозможность зачатия), без учета влияния качества сперматозоидов на формирование, зачатие, развитие плода и угрозы, возникающие во время беременности и родов.

На сегодняшний день доказано влияние возраста отца на исходы беременности, наступившей естественным путем или с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Так, в работе J.L. Frattarelli и соавт. установлена значительно



более высокая частота живорождений у мужчин моложе 50 лет по сравнению с мужчинами старше 50 лет – 56,0 против 41,3% [4]. Относительный риск составил 1,53 при 95%-ном доверительном интервале 1,02–1,23 ($p < 0,01$).

Позднее I. Robertshaw и соавт. обнаружили, что вероятность живорождения снижалась на 26% через каждые пять увеличений возраста мужчин при донорстве ооцитов в рамках вспомогательных репродуктивных технологий [5]. Пожилой возраст отца связан со снижением качества эмбрионов, показателей оплодотворения и наступления беременности и, следовательно, показателей наступления и развития физиологической беременности и живорождения [6]. Повышенный риск самопроизвольного выкидыша при возрасте отца старше 40 лет может быть обусловлен большим количеством генетических и эпигенетических аномалий спермы [7]. Кроме того, обнаружена ассоциация анеуплоидии отцовского происхождения с увеличением возраста отца [8]. Возраст более 50 лет был связан с более низкой частотой оплодотворения и повышенной частотой сегментарных аберраций [9], а также с повышенной частотой встречаемости фрагментации ДНК сперматозоидов [10]. В исследовании С. Farabet и соавт. установлено, что возраст мужчин 45 лет и более оказывал значительное влияние на совокупный результат вспомогательных репродуктивных технологий, при этом данный эффект был особенно выражен, если возраст женщин был старше 38 лет [11]. С учетом этих данных важно обратить внимание на высказывание д.м.н., профессора, врача акушера-гинеколога, хирурга В.Ф. Беженаря: «Первородящая женщина, пересекающая порог родильного дома в Петербурге, – это женщина, приближающаяся к 38–39 годам. Это женщина, у которой к этому возрасту уже накопился определенный спектр соматических и гинекологических проблем. И конечно, она представляет собой контингент уже с повышенным риском во время беременности и для самой женщины, и для ребенка» [12].

Какой же «багаж» нездоровья успевают накопить мужчина и женщина к периоду зачатия и каковы его причины?

Масштабы технического прогресса привели к резкому снижению затрат энергии человеком. Изменение метаболизма и отсутствие физической активности на фоне массового употребления фастфуда обуславливают распространение пандемии ожирения, являющегося компонентом метаболического синдрома. Избыточная масса тела и ожирение являются первой ступенью формирования инсулинорезистентности и триггером развития сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, неалкогольной жировой болезни печени, синдрома обструктивного апноэ во сне, поражения опорно-двигательного аппарата, некоторых онкологических заболеваний, разных нарушений репродуктивной функции.

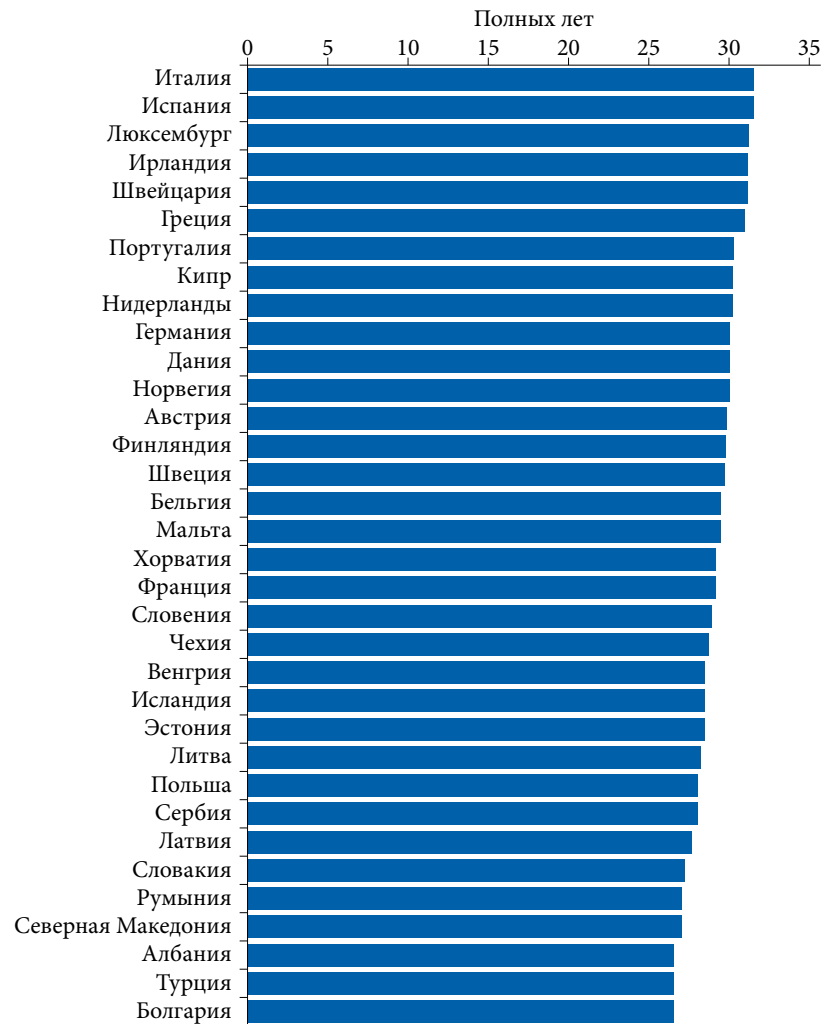


Рис. 1. Возраст наступления первой беременности в разных странах

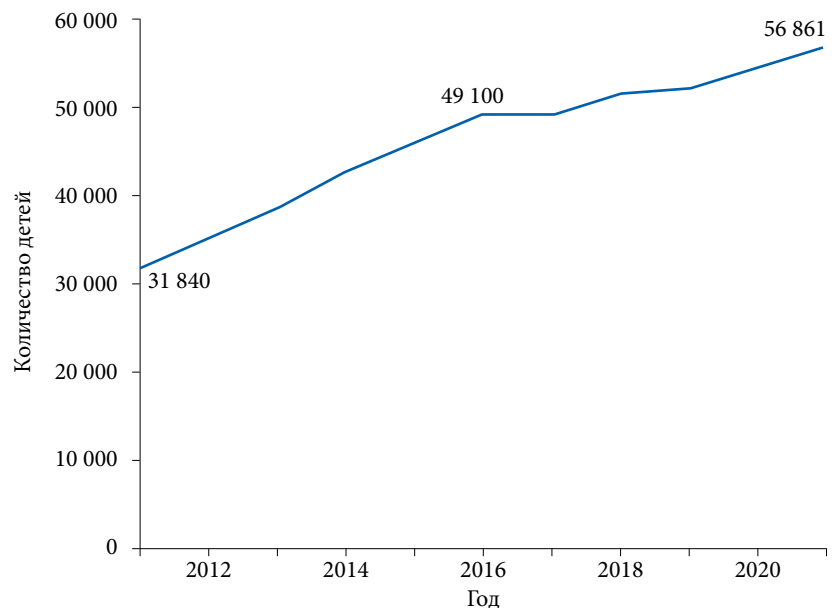


Рис. 2. Количество детей, рожденных женщинами старше 40 лет



Инсулинорезистентность в большей или меньшей степени наблюдается у большинства лиц репродуктивного возраста. Это состояние, при котором снижается чувствительность жировой, мышечной и печеночной тканей к действию инсулина, что приводит к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза (нарушение толерантности к углеводам). Происходит физиологическое повышение и поддержание высокой секреторной активности β -клеток с формированием высокого уровня инсулина в крови. Инсулин – один из мощных анаболических гормонов. Максимальное количество рецепторов к нему находится на адипоците – жировой клетке. Как было отмечено ранее, в условиях снижения затрат энергии и увеличения потребления пищи развивается алиментарное, преимущественно висцеральное ожирение и формируется метаболический синдром.

Не всегда инсулинорезистентность является признаком нарушения метаболических процессов. Физиологическая инсулинорезистентность направлена на адаптацию организма при необходимости регулировать процессы запаса и расходования энергетических субстратов. В период пубертата на фоне большого количества соматотропного гормона гепатоцитами продуцируется много инсулиноподобного фактора роста 1, обеспечивающего в периферических тканях практически все физиологические эффекты соматотропного гормона. Инсулиноподобный фактор роста 1 имеет общую с инсулином систему передачи сигнала, и инсулин повышает его секрецию печенью. При недостаточности инсулиноподобного фактора роста 1 и высоком уровне соматотропного гормона развивается ожирение. Если в детском возрасте имеет место инсулинорезистентность, то в период пубертата высока вероятность формирования более выраженной инсулинорезистентности [13].

Хорошо известен факт физиологической инсулинорезистентности во сне, когда во время его медленной фазы отмечается самый низкий уровень утилизации глюкозы [14].

В период гестации происходит образование контринсулярных плацентарных гормонов: человеческого плацентарного гормона роста и плацентарного лактогена, а также адипокинов – цитокинов, вырабатываемых жировой тканью матери (лептина, адипонектина, фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6 и др.) [6]. Кроме того, для обеспечения плода энергией у матери снижается утилизация глюкозы. Это приводит к формированию физиологической инсулинорезистентности, которая в норме прекращается после родоразрешения. При нерациональном питании, низкой физической активности и кишечном дисбиозе инсулинорезистентность сохраняется и после родов.

Гиперинсулинизм, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, абдоминальное ожирение, нарушение пуринового обмена и артериальная гипертензия являются

компонентами метаболического синдрома, отражающего гипертрофию и дисфункцию жировой ткани. С возрастом наблюдается увеличение частоты встречаемости метаболического синдрома.

Инсулинорезистентность – это гиперинсулинемия в ответ на повышение гликемии. Изменяется нормальный метаболический ответ в органах-мишенях: происходит ослабление подавления глюконеогенеза в печени, липолиза в жировой ткани, нарушается инсулинзависимый транспорт глюкозы в клетки, подавляется синтез гликогена в мышцах и печени. Чувствительность к инсулину в тканях снижается, что приводит к компенсаторной гиперсекреции инсулина β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Этот каскад реакций формирует сахарный диабет 2 типа. При инсулинорезистентности в печени происходит постоянная активация липогенеза с формированием неалкогольной жировой болезни печени [15]. Гиперинсулинизм подавляет чувство насыщения и стимулирует аппетит. При данном состоянии пациент отдает предпочтение пище с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов. Одновременно снижается мышечная активность, постоянно ощущается усталость. Инсулинорезистентность усиливается в отсутствие двигательной активности. Известно, что на скелетные мышцы приходится до 80% расхода полученной с пищей глюкозы [16], недостаточная физическая активность служит причиной дисбаланса поступления и расходования энергии.

Среди патофизиологических механизмов влияния гиперинсулинемии на организм следует выделить повышение выработки активных форм кислорода и конечных продуктов гликирования, стимуляцию клеточной пролиферации, истощение и дисфункцию β -клеток поджелудочной железы [17], повышение выработки жирных кислот и триглицеридов печенью (основной источник дислипидемии при инсулинорезистентности), экспрессию провоспалительных цитокинов, задержку Na и воды.

Ключевым механизмом развития инсулинорезистентности является митохондриальная дисфункция [16], способствующая эктопическому накоплению липидов и их метаболитов.

Именно инсулинорезистентность связана с нарушением фертильности как у женщин, так и у мужчин, которая усугубляется с увеличением возраста и веса. Высокие показатели индекса массы тела в 25–50% случаев ассоциированы с бесплодием [18]. У женщин с ожирением отмечаются нарушение менструального цикла, овариальная дисфункция, ановуляция, неполноценная лютеиновая фаза, гиперандрогения, у мужчин – андрогенодефицит, приводящий к снижению фертильности [19, 20].

Клинические проявления гиперинсулинемии и инсулинорезистентности разнообразны – от акне и снижения фертильности до формирования



предиабета с переходом в дальнейшем в сахарный диабет 2 типа.

Что можно рекомендовать пациентам на фоне рационального питания и адекватной физической нагрузки для достижения максимального результата? Комплекс Витажиналь® Инозит благодаря входящим в его состав компонентам обеспечивает антиоксидантное, липолитическое и повышающее чувствительность клеток к инсулину воздействие. Мио-инозитол (инозит) принимает участие в регуляции углеводного и жирового обмена, включая стероидный метаболизм. Наибольшее его количество определяется в головном мозге, жировой ткани, почках, легких, яичниках и семенниках. Инозит может синтезироваться в почках [21] и поступать с пищей. Максимальное его количество содержится в бобах, орехах, кукурузе и фруктах. Мио-инозитол активно всасывается клетками кишечника Na^+ -зависимым образом. На этот процесс оказывают влияние качество продуктов (снижение содержания витаминов и микронутриентов), липидный состав пищи, длительный прием антибиотиков и частое употребление кофе. При наличии факторов, снижающих усвоение мио-инозитола, требуется дополнительный прием данного вещества.

Мио-инозитол поддерживает внутриклеточное образование вторичных мессенджеров инсулина, таких как фосфо-мио-инозитол-3-фосфат и инозитол-фосфатгликан, уменьшает высвобождение жирных кислот из жировой ткани, подавляя активность аденилил-циклазы [22]. Он является вторичным мессенджером фолликулостимулирующего гормона, включаясь в опосредованные последним пути регуляции пролиферации и созревания клеток гранулезы фолликула, модулирует продукцию антимюллерова гормона, воздействуя на созревание, транспорт яйцеклетки и обеспечение качества эмбриона [23]. У трансгенных мышей уменьшение концентрации мио-инозитола в придатках яичка приводило к снижению фертильности [24]. В сперматозоидах мио-инозитол выступает в роли вторичного мессенджера, модулируя внутриклеточные уровни Ca^{2+} , которые участвуют в выработке аденозин-3-фосфата и регуляции окислительного метаболизма митохондрий [25].

Получены данные о способности добавок мио-инозитола улучшать состояние репродуктивной функции при синдроме поликистозных яичников. Так, ежедневное употребление 2000 мг мио-инозитола субфертильными женщинами с синдромом поликистозных яичников способствовало нормализации менструального цикла через три месяца у 24,3%, через шесть месяцев – у 53,6%. Спонтанная овуляция наступала через три месяца у 38,6%, через шесть месяцев – у 72,1% [26]. Максимальный ответ на применение мио-инозитола отмечен у женщин с ожирением и гиперинсулинемией: восстановление овуляции у 61,7%, наступление беременности у 23,4% [27].

Необходимо отметить положительное влияние мио-инозитола на липидный профиль. Через шесть месяцев его применения на фоне уменьшения инсулинорезистентности уровень липопротеинов высокой плотности увеличился на $0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$), уровень липопротеинов низкой плотности уменьшился с $3,50 \pm 0,80$ до $3,00 \pm 1,20$ ммоль/л ($p < 0,05$), триглицеридов – с $2,30 \pm 1,50$ до $1,75 \pm 1,80$ ммоль/л ($p < 0,05$) [28].

Прием мио-инозитола также способствует повышению уровня адипонектина, что позволяет регулировать аппетит [29].

У женщин с ожирением, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, синдромом поликистозных яичников очень высокая распространенность гестационного сахарного диабета. Однако применение при беременности метформина, ведущего препарата для лечения инсулинорезистентности, в России на данный момент времени не разрешено. У женщин, планирующих беременность, прием метформина отменяется.

Известно, что беременность ассоциируется с физиологической инсулинорезистентностью, поэтому большой интерес могут представлять результаты работ, в которых оценивались возможности мио-инозитола в данной популяции. В исследовании на самках мышей с метаболическим синдромом и ожирением продемонстрировано, что применение мио-инозитола снижало прибавку веса, гликемию натощак, улучшало показатели сердечно-сосудистой системы и нормализовало уровень инсулина [30]. R. D'Anna и соавт. выявили снижение риска развития гестационного сахарного диабета более чем в два раза у принимавших мио-инозитол [31]. В систематическом обзоре и метаанализе результатов четырех рандомизированных клинических исследований (586 беременных с факторами риска развития гестационного сахарного диабета) продемонстрирована меньшая частота развития гестационного сахарного диабета и более низкие показатели перорального теста на толерантность к глюкозе у принимавших мио-инозитол по сравнению с использовавшими плацебо [32]. S.G. Vitale и соавт. наблюдали 223 женщин с избыточным весом, которые в течение всей беременности и трех недель послеродового периода принимали мио-инозитол [33]. В группе мио-инозитола по сравнению с группой плацебо было отмечено снижение частоты развития гестационного сахарного диабета и артериальной гипертензии во второй половине беременности.

При проведении экстракорпорального оплодотворения у пациенток, применявших мио-инозитол, фиксировалось достоверное снижение продолжительности стимуляции и доз применяемых гонадотропных препаратов [34].

Добавление мио-инозитола к комбинированным оральным контрацептивам предотвращало прибавку веса, повышение индекса массы тела и улучшало



метаболический профиль у лиц в возрасте от 17 до 19 лет с синдромом поликистозных яичников [35]. Во все протоколы по улучшению репродуктивной функции включена фолиевая кислота (водорастворимый витамин B₉), при дефиците которой происходит изменение биосинтеза S-аденозилметионина, что приводит к формированию пороков развития плода. Речь, в частности, идет о дефектах нервной трубки (*spina bifida* и анэнцефалия), пороке сердца, дефектах формирования неба (волчья пасть, заячья губа), врожденной аномалии центральной нервной системы, поражении органов зрения, а в отдаленном периоде о расстройствах аутистического спектра и синдроме дефицита внимания [36]. Кроме того, дефицит фолатов во время беременности обуславливает развитие эндотелиальной дисфункции, индукцию окислительного стресса, активацию апоптоза и метилирования ДНК [37]. Гипергомоцистеинемия, развивающаяся у беременных на фоне дефицита фолатов, повышает риск сосудистых нарушений и невынашивания беременности.

Фолиевая кислота является коферментом в нескольких ключевых метаболических реакциях. Она необходима для метилирования ДНК, синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, аминокислот (метионина, серина, гистидина), белков, холина для обезвреживания гомоцистеина, стимуляции пластических процессов в тканях, эритропоэза, эпигенетических процессов эмбриогенеза [38]. Предполагается, что фолиевая кислота обладает антиоксидантным, противоопухолевым, кардио- и нейропротекторным свойствами [39]. Дополнительный прием фолиевой кислоты снижает повышенную концентрацию гомоцистеина, наблюдаемую у женщин с синдромом поликистозных яичников, предотвращает развитие гомоцистеинемии, положительно влияет на показатели гликемического, воспалительного и окислительного стресса и увеличивает общую антиоксидантную способность глутатиона [40].

Мио-инозитол в сочетании с фолиевой кислотой путем эпигенетического воздействия на метилирование ДНК предотвращает формирование врожденных дефектов, увеличивает количество беременностей.

Согласно данным систематического обзора 12 рандомизированных клинических исследований с участием 985 пациенток, у женщин с синдромом поликистозных яичников, принимавших фолиевую кислоту в дозе 400–800 мг и мио-инозитол в дозе 2000–4000 мг в течение 8–24 недель, достоверно отмечено восстановление метаболического профиля (снижение уровня триглицеридов, общего холестерина плазмы, глюкозы, лептина, инсулинорезистентности и индекса массы тела), эндокринного профиля (снижение уровня тестостерона, лютеинизирующего гормона, пролактина, инсулина, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), соотношения лютеинизирующего

и фолликулостимулирующего гормонов, улучшение результатов перорального теста на толерантность к глюкозе), функции яичников (восстановление менструального цикла (эффективнее метформина), спонтанной овуляции, уменьшение объема поликистозных яичников), а также улучшение результатов вспомогательных репродуктивных технологий (снижение дозы и продолжительности стимуляции, значительное повышение качества ооцитов, снижение числа незрелых ооцитов, повышение количества эмбрионов высокого качества) [41].

Витамин D является стероидным прогормоном, который вырабатывается в организме, а также может поступать с пищей. В последние годы во всем мире регистрируется практически тотальный его дефицит. Витамин D выполняет метаболические и эндокринные функции, участвует в обмене Ca. При недостатке витамина D изменение содержания Ca²⁺ внутри или вне клетки приводит к нарушению активности глюкозных транспортеров 4, работы β-клеток поджелудочной железы, секреции инсулина и способствует развитию инсулинорезистентности [42]. Дефицит витамина D усугубляет инсулинорезистентность, воспаление, дислипидемию, гиперандрогению, снижает фертильность. У женщин с синдромом поликистозных яичников наблюдаются более низкие уровни 25(OH)D, что коррелирует с более выраженными метаболическими нарушениями [43].

Назначение или добавление к проводимой терапии витамина D оказывает положительный эффект на нормализацию/регуляцию менструального цикла, развитие фолликулов, показатели НОМА-IR, общего тестостерона, липопротеинов низкой плотности [44], глюкозы и инсулина в крови натощак, индекса количественной оценки чувствительности к инсулину (QUICKI). Как следствие, у пациентов улучшаются антропометрические показатели – уменьшаются окружность талии (маркера висцерального ожирения) и масса тела.

Гликемические эффекты витамина D более выражены при ежедневном приеме низких доз по сравнению с периодическим приемом высоких доз [45]. Ежедневное применение комплекса Витажиналь® Инозит, содержащего 600 МЕ витамина D в одном саше (суточная доза – до четырех саше), способствует лучшему гликемическому контролю.

Хром, кофактор олигопептида хромодулина, – микроэлемент, который улучшает чувствительность тканей к инсулину и облегчает транспорт глюкозы в клетки. При его дефиците развиваются метаболический синдром, гиперинсулинемия, гипергликемия, а также нарушается липидный обмен. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа зафиксировано снижение уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина, чего не наблюдается у здоровых людей [46]. Вероятно, у данного микроэлемента существует глюкозозависимый механизм действия. Дефицит хрома в плазме крови выявлен у женщин репродуктивного возраста

ВИТАЖИНАЛЬ® ИНОЗИТ

Симфония репродуктивного здоровья

- ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА
- ГАЛЛАТ ЭПИГАЛЛОКАТЕХИНА*
- МИО-ИНОЗИТОЛ
- ВИТАМИН D3
- ХРОМ



Комбинация мио-инозитола и фолиевой кислоты, УСИЛЕННАЯ витамином D3, хромом, галлатом эпигаллокатехина для поддержки:

- менструальной функции и гормонального фона
- подготовки к беременности и ЭКО
- углеводного и липидного обмена
- здоровья кожи и волос

BESINS
HEALTHCARE

На вашей стороне. Ради жизни

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

*экстракт листьев зеленого чая
1. Листок-вкладыш к БАД «Витажиналь® Инозит»
ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.



с синдромом поликистозных яичников [47]. Применение у таких пациенток пиколината хрома в течение шести месяцев способствовало снижению индекса массы тела ($p < 0,001$), гликемии натощак ($p = 0,007$), уровня инсулина натощак ($p < 0,001$), свободного тестостерона ($p = 0,001$), значительно увеличивало шансы возникновения овуляции ($p = 0,011$) и регулярных менструаций ($p = 0,002$) – почти в два раза после пяти месяцев лечения [48]. В ходе проведения метаанализа результатов пяти рандомизированных клинических исследований установлено достоверное снижение НОМА-1R ($p < 0,001$) при использовании пищевых добавок с хромом [49].

Усиленный антиоксидантный эффект комплекса Витажиналь® Инозит обеспечивает флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат – основной компонент экстракта листьев зеленого чая. Катехины применяются для улучшения обмена веществ, профилактики онкологических заболеваний и репродуктивных нарушений. Все вышеперечисленные состояния характеризуются высоким уровнем окислительного стресса. При проведении метаанализа результатов 68 рандомизированных клинических исследований с участием лиц с синдромом поликистозных яичников, в том числе подростков, выявлены лабораторные изменения, подтверждающие наличие окислительного стресса при данном заболевании, особенно если оно сочетается с избыточной массой тела [50]. Применение эпигаллокатехин-3-галлата на экспериментальных моделях способствовало улучшению показателей фертильности [51]. У пациенток с синдромом поликистозных яичников и ожирением эпигаллокатехин-3-галлат уменьшал массу тела, уровень инсулина натощак и тестостерона [52], а также восстанавливал нарушенную рецептивность эндометрия и его способность реагировать на действие прогестерона за счет активации транскрипционных генов репродукции НОХА 10 и НОХА 11 [53].

Поликомпонентность Витажиналь® Инозита обеспечивает влияние на метаболические и гормональные параметры у пациентов с нарушенной фертильностью. Снижение проявлений гиперандрогении, в том числе нормализация состояния кожи, волос, улучшение переносимости комбинированных

оральных контрацептивов, особенно у подростков, позволяют применять Витажиналь® Инозит в разных возрастных группах.

Синергизм действия компонентов комплекса обеспечивает сокращение риска развития осложнений метаболического синдрома. Изменение пищевого поведения (снижение тяги к сладкому) позволяет соблюдать правила рационального питания и более уверенно достигать нормальных показателей индекса массы тела. Активное влияние на уровень глюкозы в крови и гликированного гемоглобина предотвращает прогрессирование предиабета в сахарный диабет. Совокупное положительное влияние на липидный профиль способствует профилактике развития и прогрессирования сосудистых изменений. Очень важно, что Витажиналь® Инозит можно использовать на этапах подготовки к беременности, ее планирования и ведения.

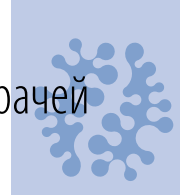
Получены данные о снижении рисков у пациенток с гестационным сахарным диабетом при применении витаминно-минеральных комплексов. Отмечено, что использование таких комплексов позволяет достигать наилучших результатов при подготовке и проведении вспомогательных репродуктивных технологий, а также в комплексной терапии женщин и подростков с синдромом поликистозных яичников, особенно при непереносимости метформина.

Витажиналь® Инозит можно применять отдельно или в сочетании с другими препаратами для лечения метаболических нарушений как у взрослых, так и у подростков. Рекомендованная схема приема – от двух до четырех саше в день, что дает возможность восполнения профилактической дозы витамина D, суточной потребности в мио-инозитоле, фолиевой кислоте и хrome. При выраженном дефиците витамина D допускается увеличение дозы.

Комбинация компонентов Витажиналь® Инозита позволяет поддерживать и улучшать здоровье начиная с подросткового возраста. Разнонаправленность его действия оказывает влияние практически на все системы организма и, как следствие, на качество жизни. 🌟

Литература

1. Sauer M.V. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil. Steril.* 2015; 103 (5): 1136–1143.
2. <https://www.rbc.ru/economics/07/07/2022/62c56c159a7947d97b621084>.
3. Seymour F.I., Duffy C., Koerner A. A case of authenticated fertility in a man, aged 94. *JAMA.* 1935; 105 (18): 1423–1424.
4. Frattarelli J.L., Miller K.A., Miller B.T., et al. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (1): 97–103.
5. Robertshaw I., Khoury J., Abdallah M.E., et al. The effect of paternal age on outcome in assisted reproductive technology using the ovum donation model. *Reprod. Sci.* 2014; 21 (5): 590–593.
6. Brandt J.S., Cruz Ithier M.A., Rosen T., Ashkinadze E. Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: a review of the literature. *Prenat. Diagn.* 2019; 39 (2): 81–87.
7. Du Fossé N.A., van der Hoorn M.P., van Lith J.M.M., et al. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2020; 26 (5): 650–669.



8. Bonus M.L., McQueen D.B., Ruderman R., et al. Relationship between paternal factors and embryonic aneuploidy of paternal origin. *Fertil. Steril.* 2022; 118 (2): 281–288.
9. Dviri M., Madjunkova S., Koziarz A., et al. Is there a correlation between paternal age and aneuploidy rate? An analysis of 3,118 embryos derived from young egg donors. *Fertil. Steril.* 2020; 114 (2): 293–300.
10. Wyrobek A.J., Eskenazi B., Young S., et al. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (25): 9601–9606.
11. Farabet C., Pirtea P., Benammar A., et al. The impact of paternal age on cumulative assisted reproductive technology outcomes. *Front. Med. (Lausanne).* 2024; 10: 1294242.
12. <https://www.interfax-russia.ru/northwest/news/voznrast-pervorodyashchih-zhenshchin-v-peterburge-priblizhaetsya-k-39-godam-vrach>.
13. Мартюшев-Поклад А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В., Савицкая Н.Г. Две модели развития инсулинорезистентности и стратегия борьбы с возрастзависимыми заболеваниями: обзор литературы. *Проблемы эндокринологии.* 2022; 68 (4): 59–68.
14. Van Cauter E., Blackman J.D., Roland D., et al. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J. Clin. Invest.* 1991; 88 (3): 934–942.
15. Longo M., Zatterale F., Naderi J., et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (9): 2358.
16. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol. Rev.* 2018; 98 (4): 2133–2223.
17. Weir G.C., Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes.* 2004; 53 Suppl. 3: S16–21.
18. Gambineri A., Laudisio D., Marocco C., et al. Female infertility: which role for obesity? *Int. J. Obes. Suppl.* 2019; 9 (1): 65–72.
19. Ohwaki K., Endo F., Yano E. Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study. *Andrologia.* 2009; 41 (2): 100–104.
20. Nguyen R.H., Wilcox A.J., Skjaerven R., Baird D.D. Men's body mass index and infertility. *Hum. Reprod.* 2007; 22 (9): 2488–2493.
21. Bevilacqua A., Bizzarri M. Inositols in insulin signaling and glucose metabolism. *Int. J. Endocrinol.* 2018; 2018: 1968450.
22. Croze M.L., Soulage C.O. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie.* 2013; 95 (10): 1811–1827.
23. Milewska E.M., Czyzyk A., Meczekalski B., Genazzani A.D. Inositol and human reproduction. From cellular metabolism to clinical use. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32 (9): 690–695.
24. Yeung C.H., Anapolski M., Setiawan I., et al. Effects of putative epididymal osmolytes on sperm volume regulation of fertile and infertile c-ros transgenic mice. *J. Androl.* 2004; 25 (2): 216–223.
25. De Luca M.N., Colone M., Gambioli R., et al. Oxidative stress and male fertility: role of antioxidants and inositols. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10 (8): 1283.
26. Ших Е.В., Махова А.А., Гребенщикова Л.Ю., Багдасарян А.А. Микронутриентная поддержка репродуктивной функции при синдроме поликистозных яичников, осложненном метаболическими рисками. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2022; 21 (1): 108–115.
27. Thomas M.P., Mills S.J., Potter B.V. The "other" inositols and their phosphates: synthesis, biology, and medicine (with recent advances in myo-inositol chemistry). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2016; 55 (5): 1614–1650.
28. Minozzi M., Nordio M., Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (4): 537–540.
29. Corrado F., D'Anna R., Di Vieste G., et al. The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabet. Med.* 2011; 28 (8): 972–975.
30. Longo M., Alrais M., Tamayo E.H., et al. Vascular and metabolic profiles in offspring born to pregnant mice with metabolic syndrome treated with inositols. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 220 (3): 279.e1–279.e9.
31. D'Anna R., Di Benedetto V., Rizzo P., et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28 (6): 440–442.
32. Guo X., Guo S., Miao Z., et al. Myo-inositol lowers the risk of developing gestational diabetic mellitus in pregnancies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *J. Diabetes Complications.* 2018; 32 (3): 342–348.
33. Vitale S.G., Corrado F., Caruso S., et al. Myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes in overweight non-obese women: bioelectrical impedance analysis, metabolic aspects, obstetric and neonatal outcomes – a randomized and open-label, placebo-controlled clinical trial. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2021; 72 (5): 670–679.
34. Laganà A.S., Vitagliano A., Noventa M., et al. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298 (4): 675–684.



35. Pkhaladze L., Russo M., Unfer V., et al. Treatment of lean PCOS teenagers: a follow-up comparison between Myo-Inositol and oral contraceptives. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25 (23): 7476–7485.
36. Van Gool J.D., Hirche H., Lax H., De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: a review. *Reprod. Toxicol.* 2018; 80: 73–84.
37. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Галустян А.Н. Системно-биологический анализ синергидного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019; 18 (6): 1–11.
38. Lintas C. Linking genetics to epigenetics: the role of folate and folate-related pathways in neurodevelopmental disorders. *Clin. Genet.* 2019; 95 (2): 241–252.
39. González F., Rote N.S., Minium J., Kirwan J.P. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (1): 336–340.
40. Guzelmeric K., Alkan N., Pirimoglu M., et al. Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2007; 23 (9): 505–510.
41. Unfer V., Nestler J.E., Kamenov Z.A., et al. Effects of inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016: 1849162.
42. Gil Á., Plaza-Diaz J., Mesa M.D. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann. Nutr. Metab.* 2018; 72 (2): 87–95.
43. Li H.W., Brereton R.E., Anderson R.A., et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2011; 60 (10): 1475–1481.
44. Guo S., Tal R., Jiang H., et al. Vitamin D supplementation ameliorates metabolic dysfunction in patients with PCOS: a systematic review of RCTs and insight into the underlying mechanism. *Int. J. Endocrinol.* 2020; 2020: 7850816.
45. Gao H., Li Y., Yan W., Gao F. The effect of vitamin D supplementation on blood lipids in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Endocrinol.* 2021; 2021: 8849688.
46. Costello R.B., Dwyer J.T., Merkel J.M. Chromium supplements in health and disease // *The Nutritional Biochemistry of Chromium (III)* / ed. by J.B. Vincent. Cambridge, MA: Elsevier, 2019.
47. Ashoush S., Abou-Gamrah A., Bayoumy H., Othman N. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: randomized controlled trial. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2016; 42 (3): 279–285.
48. Fazelian S., Rouhani M.H., Bank S.S., Amani R. Chromium supplementation and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017; 42: 92–96.
49. Heshmati J., Omani-Samani R., Vesali S., et al. The effects of supplementation with chromium on insulin resistance indices in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Horm. Metab. Res.* 2018; 50 (3): 193–200.
50. Murri M., Luque-Ramirez M., Insenser M., et al. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2013; 19 (3): 268–288.
51. Ghafurniyani H., Azarnia M., Nabiuni M., Karimzadeh L. The effect of green tea extract on reproductive improvement in estradiol valerate-induced polycystic ovarian syndrome in rat. *Iran J. Pharm. Res.* 2015; 14 (4): 1215–1233.
52. Tehrani H.G., Allahdadian M., Zarre F., et al. Effect of green tea on metabolic and hormonal aspect of polycystic ovarian syndrome in overweight and obese women suffering from polycystic ovarian syndrome: a clinical trial. *J. Educ. Health Promot.* 2017; 6: 36.
53. Мальцева Л.И., Киселев В.И., Полозников А.А. и др. Эффективность терапии хронического эндометрита эпигаллокатехин-3-галлатом у женщин с нарушением репродуктивной функции. *Практическая медицина.* 2019; 17 (4): 62–67.

Innovative Strategies in the Fight Against Metabolic Syndrome: an Integrated Approach to Successful Therapy

A.N. Oranskaya, PhD

Federal State Budgetary Educational Institution 'Russian University of Medicine' of the Ministry of Health of the Russian Federation Consultative and Diagnostic Department of GBUZ 'City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow City Health Department'

Contact person: Alevtina N. Oranskaya, anor2004@list.ru

The multiplicity of clinical manifestations of metabolic syndrome and the incompletely studied pathogenesis require the search for optimal therapy for this condition.

It is known that women and men with metabolic syndrome have a change in reproductive function, which worsens with age. Polycystic ovary syndrome often occurs in young obese patients. Is it possible to solve the issue of childbearing without the use of assisted reproductive technologies and are there any means to improve their result? What should specialists consider in the complex therapy of metabolic syndrome?

Keywords: *metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hyperinsulinemia, assisted reproductive technologies, gestational diabetes mellitus, reproductive age, fertility, inositol, folic acid, chromium*



**Всероссийский конгресс
по геронтологии и гериатрии
с международным участием**

16 – 17 мая 2024 г.

**Гостиница «Рэдиссон Славянская»,
г. Москва, пл. Европы, 2**

Регистрация на сайте geriatrics-conf.ru



¹ ФГБНУ
«Научный центр
неврологии»

² ФГАОУ ВО
«Первый Московский
государственный
медицинский
университет
имени И.М. Сеченова»
Минздрава России

Диабетическая полинейропатия: от патогенеза до патогенетической терапии

М.М. Танащян, член-корр. РАН, д.м.н., проф.¹, К.В. Антонова, д.м.н.¹,
Н.Е. Спрышков¹, А.А. Панина¹, О.В. Лагода, к.м.н.¹, Е.П. Щукина, к.м.н.²

Адрес для переписки: Ксения Валентиновна Антонова, kseniya.antonova@mail.ru

Для цитирования: Танащян М.М., Антонова К.В., Спрышков Н.Е. и др. Диабетическая полинейропатия: от патогенеза до патогенетической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (8): 54–62.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-8-54-62

Растущая во всем мире распространенность предиабета и сахарного диабета (СД) привела к увеличению встречаемости связанных с ними хронических осложнений, наиболее частым из которых является диабетическая полинейропатия (ДПН). Развитие ДПН обусловлено хронической гипергликемией и потенциально модифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска, включая повышенный уровень триглицеридов, индекс массы тела, курение и артериальную гипертензию. Социальные детерминанты здоровья также являются факторами риска возникновения ДПН.

В обзоре представлены данные о патофизиологии ДПН с рассмотрением причин последовательности развития симптоматики. Обсуждаются механизмы и значение повреждения митохондрий, нарушения метаболизма и регуляторных функций иванновских клеток, вопросы аутофагии. Отмечена роль таких факторов, как гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность и микрососудистые нарушения, описаны сигнальные пути и ассоциированные с ДПН эпигенетические изменения. Подчеркивается роль модификации образа жизни и поведенческих вмешательств в комплексном ведении пациентов с поражением периферической нервной системы при СД. Освещены современные подходы к лечению диабетической нейропатии с точки зрения механизмов, приводящих к ее прогрессированию, а также обозначены нерешенные вопросы и перспективы.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, патогенез, терапия

Введение

Глобальный рост заболеваемости предиабетом и сахарным диабетом (СД) (с предполагаемых 643 млн к 2030 г. до 783 млн к 2045 г. [1]) привел к увеличению распространенности связанных с ними хронических осложнений. Наиболее часто среди таковых встречается диабетическая полинейропатия (ДПН), которая характеризуется широким спектром негативных последствий для здоровья, включая потерю чувствительности, нарушение равновесия, боль, формирование язвы стопы и ампутацию. Лица с ДПН испытывают депрессию и тревогу, у них значительно снижается качество жизни и ограничивается спектр повседневной деятельности. В патологический процесс вовлекается вегетативная нервная система с развитием кардиальной автономной нейропатии и повышенным риском внезапной сердечной смерти [2].

Сопутствующее эпидемии СД увеличение числа случаев ДПН может стать тяжелым бременем как для отдельных лиц, так и для сообществ и иметь медико-социальные и экономические последствия.

Данный обзор призван осветить текущие подходы к лечению диабетической нейропатии, особенно с точки зрения молекулярных механизмов, которые приводят к ее прогрессированию, а также нерешенные вопросы и перспективы изучения заболевания.

Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия представляет собой дегенеративное неврологическое заболевание, поражающее соматическую и вегетативную периферическую нервную систему у пациентов с СД в отсутствие какой-либо другой вторичной причины возникновения периферической нейропатии [3].



Термин «диабетическая нейропатия» охватывает широкий спектр нейропатических состояний. На сегодняшний день наиболее распространенным и изученным из них является ДПН. Из всех форм ДПН наибольшую значимость имеет сенсомоторная симметричная (диффузная) дистальная полинейропатия, которая четко коррелирует со снижением качества жизни [4]. Типичная сенсомоторная или преимущественно сенсорная полинейропатия со смешанным паттерном поражения разных типов нервных волокон встречаются наиболее часто – более 90% всех вариантов ДПН. Болевая форма диабетической нейропатии отмечается у 6–34% больных СД [5, 6].

Диабетической нейропатией страдают пациенты с СД 1 и 2 типов. Частота ее встречаемости в течение жизни составляет более 50% [4, 7].

Нейропатия развивается уже на стадии предиабета. Если при предиабете она отмечается в 10–30% случаев, на момент диагностики СД 2 типа – в 20–30% [8]. В дальнейшем эта цифра неуклонно увеличивается [8]. Согласно данным специалистов ФГБНУ «Научный центр неврологии», ДПН отмечалась у 70% лиц с цереброваскулярными заболеваниями на фоне СД 2 типа, что подтверждает глубокую вовлеченность в патологический процесс центральной и периферической нервной системы.

Высокая частота встречаемости диабетической нейропатии в условиях пандемического роста заболеваемости СД определяет острую необходимость комплексных мер по снижению глобального ее бремени для здоровья населения.

Факторы риска развития

Традиционные факторы риска развития ДПН при СД 1 и 2 типов включают плохой гликемический контроль, возраст, длительность диабета и высокий рост [7, 9–11]. С этим согласуются данные нескольких клинических исследований в различных регионах мира, демонстрирующие, что метаболический синдром является фактором риска развития ДПН [7–9, 12]. У лиц с ожирением даже при нормогликемии фиксировалась более высокая распространенность нейропатии по сравнению с лицами без ожирения, а вариабельность уровня глюкозы признана потенциальным фактором риска развития ДПН, особенно болевой формы [13]. Следует подчеркнуть, что заболеваемость ДПН также связана с потенциально модифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска, включая повышенный уровень триглицеридов, индекс массы тела, курение и артериальную гипертензию [14].

Помимо медицинских важными факторами риска возникновения осложнений СД становятся социальные детерминанты здоровья, наиболее вероятно из-за неадекватного гликемического контроля [15]. Было показано, что у взрослых развитие ДПН связано с низким уровнем образования. Роль общественных факторов подтверждена и в когорте с СД 1 типа. Социальная депривация привела к повышению шансов развития ДПН в 2,17 раза [15]. Болевая форма ДПН ассоциировалась с депрессией, бессонницей и плохим качеством жизни [16].

Патофизиология

При СД наиболее часто поражается периферическая нервная система. ДПН – полинейропатия с поражением длинных нервных волокон, которая развивается в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и при наличии факторов сердечно-сосудистого риска. Это заболевание периферической нервной системы, при котором преимущественно поражаются сенсорные и вегетативные аксоны, а позднее в меньшей степени моторные волокна. Такая последовательность событий может быть обусловлена анатомически – аксоны периферической нервной системы имеют длину более 90 см, и они более чем в 20 тыс. раз длиннее поддерживающих их клеточных тел. Сенсорные нейроны периферической нервной системы расположены за пределами гематоэнцефалического барьера, поэтому они более уязвимы к повреждению при гипергликемии по сравнению с мотонейронами, находящимися внутри гематоэнцефалического барьера [16].

Первыми поражаются тонкие немиелинизированные С-волокна, несущие информацию о температурной и болевой чувствительности. В дальнейшем повреждаются миелинизированные волокна – сначала тонкомиелинизированные Аδ-волокна, информирующие о прикосновении, давлении и холоде, затем Аβ- и Аα-волокна, которые отвечают за вибрационную чувствительность и ориентацию тела в пространстве [7].

Патогенез

Окислительный стресс, метаболические нарушения, микроангиопатия и другие факторы, связанные с СД, через специальные пути передачи сигнала разрушают нормальную структуру и функцию нервных клеток и приводят к нейрональной демиелинизации и повреждению нейронов, которые являются основными причинами развития периферической нейропатии [18, 19].

Ранее исследования, направленные на понимание патогенеза диабетической нейропатии, были сосредоточены на оценке роли повышенных концентраций глюкозы [20]. В полиоловом пути альдозоредуктаза превращает избыток глюкозы в сорбит, что в последующем снижает активность натрий-калиевой (Na-K) аденозинтрифосфатазы (АТФазы), истощает запасы никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) и способствует образованию активных форм кислорода (АФК).

Ингибиторы альдозоредуктазы были протестированы в 32 клинических исследованиях, но достаточный эффект при ДПН не продемонстрирован [7].

Еще одним механизмом может служить то, что избыток глюкозы попадает в гексозаминовый путь, приводя к образованию побочных продуктов воспаления и активации протеинкиназы С. Активация протеинкиназы С усиливает инсулинорезистентность, нарушает активность факторов роста и обуславливает изменение тонуса сосудов.



Необходимо отметить, что исследования ингибиторов протеинкиназы С в качестве терапии ДПН не дали ожидаемого результата [7].

Важный вклад в патогенез могут вносить конечные продукты гликирования (КПГ) и их рецепторы (рКПГ), активация которых приводит к воспалению, накоплению АФК и нарушению кровоснабжения периферических нервов. Накопление КПГ в нейрофиламентах и микротрубочках нервов препятствует аксональному транспорту, в то время как образование КПГ на миелиновой оболочке приводит к локальной демиелинизации. Кроме того, воздействие КПГ на микрососуды увеличивает их проницаемость, препятствует вазодилатации, стимулирует выработку цитокинов и усиливает уровень оксидативного стресса, что в конечном итоге ограничивает кровоснабжение нервов. По мере повреждения большего количества капилляров тесно связанные микрососуды подвергаются ишемии из-за аномальной модификации плотности базальной мембраны, дисфункции перицитов и эндотелиальных клеток и образования артериовенозного шунта [21]. Тяжесть микроангиопатии связана с нарушением проводимости нервов. Исследования о возможности влияния на КПГ и рКПГ были многообещающими, однако таковое оказалось токсичным для людей [22].

С учетом важнейшей роли гипергликемии в патогенезе ДПН следует подчеркнуть, что интенсивный гликемический контроль не предотвращает ее развития. В настоящее время показано, что риск нейропатии повышается у пациентов с метаболическим синдромом, включающим гипергликемию, ожирение и дислипидемию [7, 23].

У здоровых лиц инсулин индуцирует высвобождение нейротрофических и нейротрофических факторов, обеспечивающих выживание нейронов, а также С-пептида, восстанавливает структуру и функцию дефектных аксонов. У лиц с СД 1 типа при снижении уровня инсулина нарушается функция Na^+/K^+ -АТФазы, что приводит к дисфункции нейронов, оксидативному стрессу, отеку аксонов и апоптозу [21]. Инсулинорезистентность при СД 2 типа аналогичным образом может снижать антиоксидантную активность, что способствует митохондриальной дисфункции, перепроизводству оксидативного стресса и апоптозу нейронов [24]. Кроме того, в условиях сопутствующей дислипидемии у пациентов с СД 2 типа свободные жирные кислоты подвергаются активному β -окислению – деградация жирных кислот в митохондриальном матриксе путем окислительного цикла реакций. Трансформация ацетилкофермента А приводит к значительному увеличению содержания ацилкарнитинов, токсичных для нейронов и шванновских клеток [17]. Избыток глюкозы и липидов нарушает нормальные пути их распада и приводит к образованию избыточных доноров электронов, которые не могут обработать клеточные митохондрии. В результате снижается продукция АТФ, нарушается митохондриальный транспорт и накапливаются АФК, что вызывает воспаление, оксидативный стресс

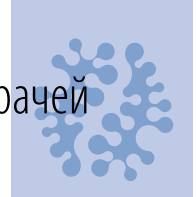
и апоптоз нейронов [25]. Оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция играют ведущую роль в нейродегенерации [26].

Из-за уменьшения количества функционирующих митохондрий в теле клетки и вдоль аксонов нервные клетки подвергаются дегенерации, при этом наиболее уязвимы удаленные от тела клетки аксоны – в дистальных отделах стопы. Миелинизированные волокна поражаются позже благодаря тому, что шванновские клетки могут обеспечить трофическую функцию и играть протективную роль в условиях повышенных концентраций токсичных веществ. Тонкие волокна не обладают такой защитой, поэтому поражаются первыми [25, 27]. Структура, образованная миелиновой оболочкой и аксоном, имеет радиальную полярность и состоит из различных внутренних мембран, богата рецепторами и молекулами адгезии, которые поддерживают периаксональное пространство и передают сигналы факторов роста [28–30]. Под влиянием гипергликемии и гиперлипидемии, а также через различные сигнальные пути повреждаются митохондрии, нарушаются регуляторные функции шванновских клеток, метаболизм и аутофагия [31–33]. Без защиты и поддержки со стороны глиальных клеток, в частности шванновских клеток, сенсорные нейроны становятся более уязвимыми к повреждению [34, 35].

Индукцированная оксидативным стрессом активация ядерной поли(АДФ-рибоза)-полимеразы 1 (PARP-1) является фундаментальным механизмом развития диабетических осложнений [36, 37]. Это значимый маркер ДПН [38]. PARP-1 – основной подтип PARP, который довольно широко представлен в ядре. PARP-1 играет важную роль в восстановлении ДНК и поддержании целостности генома. На транскрипционном уровне она также регулирует экспрессию белков, таких как медиаторы воспаления, апоптоза и некроза клеток [37]. В исследовании российских пациентов с СД 1 типа установлена связь между геном PARP-1 и патогенезом ДПН [39].

В настоящее время ДПН все чаще рассматривается в аспекте эпигенетических изменений [40]. Низкий уровень метилирования ДНК ассоциирован с развитием диабетической нейропатии у пациентов с СД 2 типа [41]. В недавних исследованиях показано, что СД влияет на гены, имеющие решающее значение для регенерации и функциональности нервов. У больных СД 1 типа с нейропатией наблюдается большее метилирование NINJ2 (ninjurin 2, responsible for nerve regeneration) и более низкое метилирование BRSK2 (BR serine/threonine kinase 2, responsible for nerve functions), чем у пациентов с СД без нейропатии [42]. Снижение копий митохондриальной ДНК также связано с ДПН и гомозиготным вариантом генотипа полиморфизма rs3746444 MIR499A [43]. Генетические вариации MIR-146a, -128a и -27 также повышают предрасположенность к развитию ДПН у пациентов с СД 2 типа [44].

Итак, гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность и микрососудистые нарушения являются



четырьмя основными факторами, приводящими к развитию ДПН. Гипергликемия и дислипидемия признаны наиболее распространенными факторами, способными запускать путь протеинкиназы С, полиоловый путь, путь КПП, путь гексозамина и PAPP. Изменения инсулинового и других сигнальных путей

вызывают изменения периферической нервной системы, такие как воспаление, метаболические нарушения, митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс [35]. Механизмы патогенеза диабетической полинейропатии представлены на рис. 1 [45] и обобщены на рис. 2.

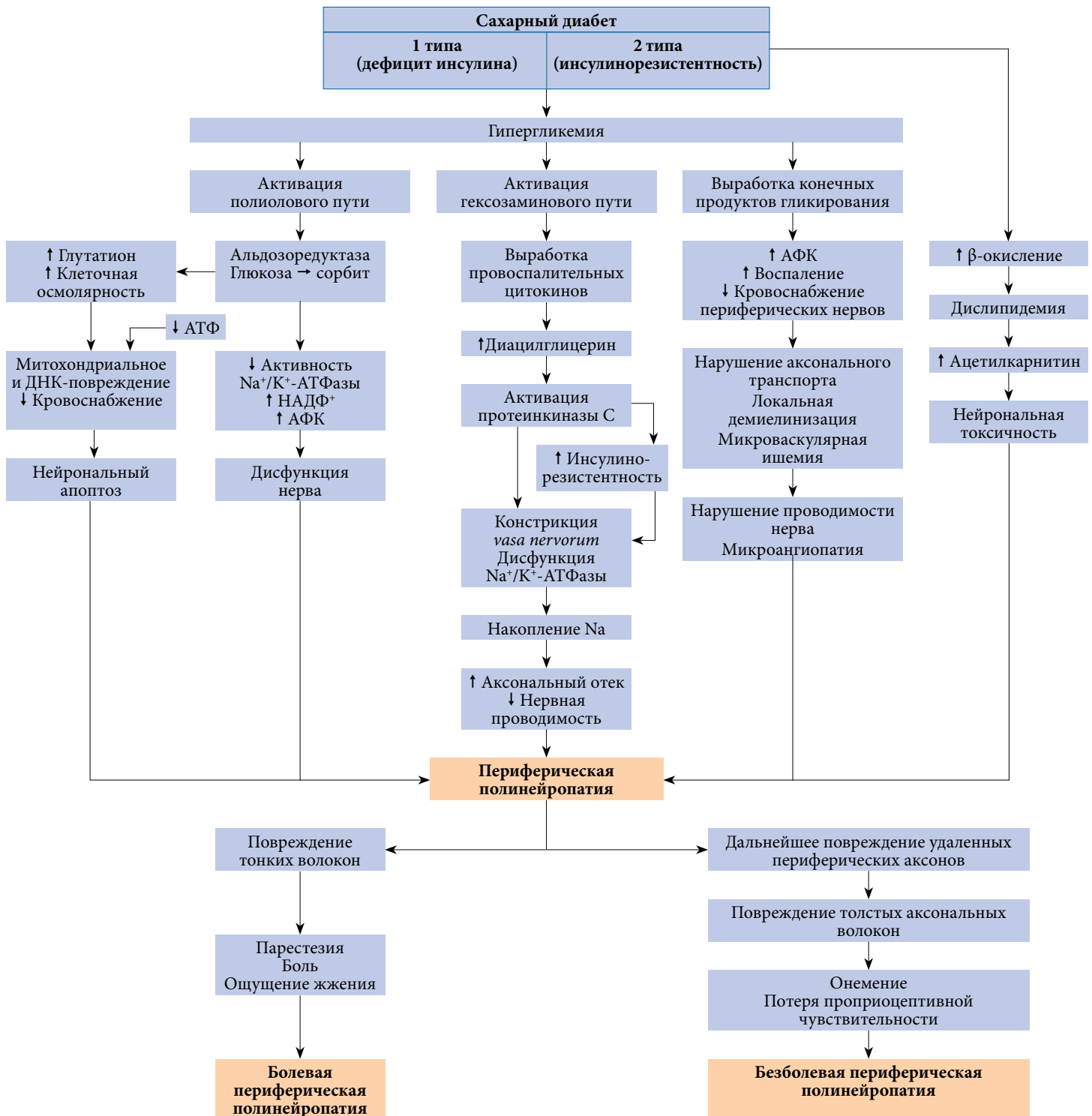


Рис. 1. Механизмы, приводящие к дегенерации дистально расположенных аксонов периферической нервной системы

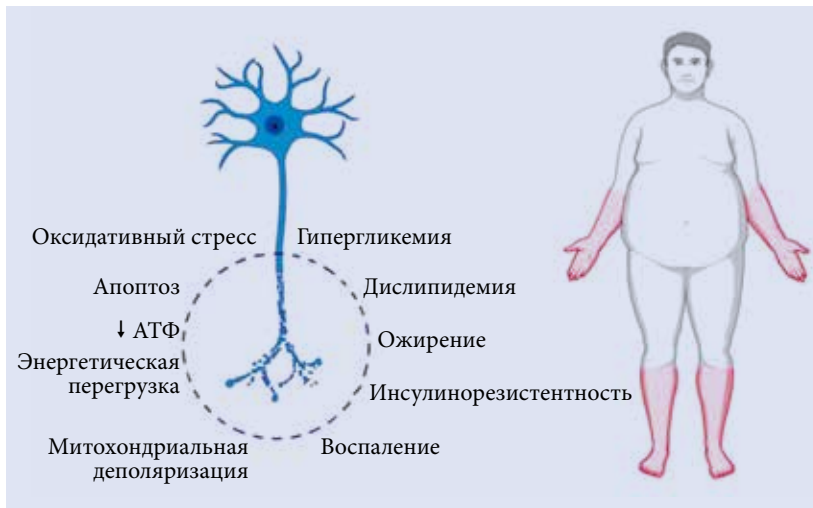


Рис. 2. Общие механизмы развития ДПН

Клинические проявления

Как правило, ДПН может длительно протекать бессимптомно. Часто имеет место незаметное нарушение чувствительности и отсутствие боли при очевидной травме. Однако заболевание может дебютировать и с синдрома диабетической стопы [46].

В зависимости от преимущественного поражения толстых или тонких нервных волокон возможны различное начало, течение и клинические проявления [47]. Первыми симптомами чаще всего являются парестезия и дизестезия, которые ощущаются как боль, жжение или покалывание в стопах, что служит признаком дегенерации немиелинизированных тонких С-волокон [7, 48]. По мере прогрессирования ДПН происходит потеря аксонов крупных миелинизированных волокон, при этом пациенты испытывают онемение, вплоть до анестезии стоп, нарушение вибрационной чувствительности и проприоцепции, что приводит к сенсорной атаксии. Обычно нейропатическая боль усиливается в ночное время и значительно ухудшает качество жизни пациентов [48]. Выраженное поражение нервов может приводить к тяжелым осложнениям, таким как синдром диабетической стопы, основными причинами развития которого являются нейропатия и ишемия [7].

Диагностика

На субклинической стадии ДПН определяется только при проведении специальных тестов, с помощью которых оцениваются чувствительные нарушения. Так, может выявляться легкое симметричное снижение болевой чувствительности в дистальных отделах пальцев ног. По мере проксимального прогрессирования формируется типичная картина снижения чувствительности – сначала по типу «носков», позднее по типу «перчаток» [9]. Основным инструментальным методом диагностики ДПН считается стимуляционная электронейро-

миография, которая также позволяет выявить патологию еще до появления клинических симптомов. С помощью электронейромиографии можно обнаружить дегенеративную аксонопатию – дистальную атрофию и уменьшение крупных и мелких миелинизированных нервных волокон с вторичной дегенерацией, фокальную и сегментарную демиелинизацию. При прогрессировании процесса отмечаются замедление скорости проведения возбуждения в связи с демиелинизацией толстых быстро проводящих волокон, уменьшение амплитуды потенциала действия нервов вследствие аксональной дегенерации [49]. В качестве недостатка данного метода исследования следует отметить возможность оценки функции только толстых миелинизированных нервных волокон А α - и А β -типа. В случае ДПН с преимущественным поражением тонких нервных волокон результат не будет информативным. В такой ситуации следует использовать методики, разработанные специально для диагностики тонковолоконной нейропатии. К ним относятся количественное сенсорное тестирование, биопсия кожи, конфокальная микроскопия роговицы [50].

Ультразвуковое исследование икроножного нерва с измерением площади поперечного сечения может иметь клиническое значение при обследовании больных СД. Будущие исследования в области морфометрии должны быть направлены на выяснение связи с другими характеристиками, такими как параметры тела и возраст. Предельные значения для ДПН, вероятно, должны быть определены для разных географических регионов [51].

Терапия

Ведение пациентов с ДПН должно включать три направления:

- 1) этиотропную терапию, в том числе модификацию образа жизни [7], интенсивную коррекцию гликемии (диабета) [23], коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска, в том числе снижение веса при ожирении;
- 2) симптоматическое лечение при наличии нейропатической боли [52];
- 3) патогенетически ориентированную фармакотерапию.

На сегодняшний день получены убедительные доказательства, что поддержание целевой гликемии, близкой к нормальной, предотвращает возникновение и прогрессирование ДПН при СД 1 типа [7, 9]. Однако при СД 1 типа интенсивный гликемический контроль не обеспечивает регресс ДПН. При СД 2 типа эффект контроля уровня глюкозы в отношении ДПН менее убедителен [53]. Вероятными причинами считаются наличие других факторов риска и сопутствующих заболеваний, а также сложных механизмов, приводящих к развитию ДПН при СД 2 типа и описанных выше [2].

Помимо контроля уровня глюкозы многообещающими методами лечения ДПН признаны изменение



образа жизни и поведенческие вмешательства. Физические упражнения аналогичны вмешательствам, используемым в программе профилактики развития диабета [54]. Согласно результатам канадского исследования долголетия при СД 1 типа, у пациентов, у которых длительность физической активности составляла 150 минут и более в неделю, частота случаев развития ДПН была на 12% ниже [55]. Физическая активность умеренной интенсивности может сдерживать начало и прогрессирование ДПН у лиц с СД 2 типа, предиабетом и метаболическим синдромом [23]. В контролируемом исследовании мультимодальные аэробные тренировки умеренной интенсивности (50% резерва сердечного ритма) или энергичные упражнения (75% резерва сердечного ритма) улучшали подвижность, равновесие и походку у страдающих ДПН [56]. Кроме того, улучшить симптоматику ДПН способно снижение веса с помощью диеты [57]. Поэтому необходимо приветствовать модификацию образа жизни у больных с установленной полинейропатией.

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований доказал положительное влияние физических упражнений и на гликемический контроль у больных ДПН. Аэробные тренировки оказались наиболее эффективным способом снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), концентрации глюкозы в плазме натощак и после приема пищи.

С метаболической точки зрения диапазон снижения HbA1c имеет клиническое значение для пациентов с полинейропатией [58].

При диабетической нейропатии помимо регулирования уровня глюкозы в крови показаны использование нейротрофических и антиоксидантных средств, ингибирование активности альдозоредуктазы и улучшение микроциркуляции. Патогенетическая терапия направлена не только на облегчение симптомов и боли, но и на основной нейропатический процесс и его клинические последствия.

Некоторые препараты используются в качестве средств, модифицирующих ДПН: альфа-липовая кислота (АЛК), или тиоктовая кислота, кобаламин. Есть также сообщения о применении эпалрестата и ацетил-L-карнитина [59].

Поскольку оксидативный стресс играет важнейшую роль в патогенезе ДПН, обоснованно использование антиоксидантов [60]. При ДПН наилучшая доказательная база среди антиоксидантов собрана в отношении АЛК [7, 61]. Установлено, что АЛК улучшает симптомы заболевания [62]. Результаты рандомизированных контролируемых исследований и нескольких метаанализов подтвердили, что АЛК эффективна при ДПН [3, 17, 63–66]. АЛК – антиоксидант и кофактор, участвующий в цикле трикарбонных кислот. Она способна предотвращать и уменьшать риск развития микро- и макрососудистых осложнений, связанных с СД, и улучшать дистальную нервную проводимость.

Внутривенные инфузии АЛК в дозе 600 мг/сут снижали выраженность нейропатических симптомов через три недели лечения [60]. При пероральном применении АЛК в дозе 600 мг/сут у пациентов с ДПН клинически значимо уменьшались такие проявления, как боль, парестезия и онемение [67]. В нескольких метаанализах была подтверждена эффективность АЛК при симптоматической ДПН [7, 60]. В исследовании NATHAN 460 пациентов с СД и преимущественно бессимптомной ДПН в течение четырех лет принимали АЛК в дозе 600 мг. Согласно клиническим данным и результатам электронной миографии, это привело к уменьшению нейропатического дефицита. Был сделан вывод о потенциальной возможности АЛК положительно влиять на патогенетические механизмы ДПН [7, 60]. Результаты исследования NATHAN позволили рассматривать АЛК как препарат для длительного лечения ДПН.

В метаанализе 11 исследований результат оценки по общей шкале неврологических симптомов (Total Symptoms Score, TSS) для АЛК в дозе 600 мг/сут был на 1,05 пункта ниже (стандартная средняя разница -1,05 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -2,07– -0,04, $p = 0,04$, $I^2 = 98,18\%$), чем для контроля, в конце наблюдения. Согласно данным сетевого метаанализа, прием АЛК в дозе 600 мг позволил достичь значительно более низких значений TSS по сравнению с использованием плацебо (-1,68 (95% ДИ -2,8– -0,6)) [68].

Следует особо отметить позицию относительно наиболее уязвимых категорий больных с ДПН. Нейротропное лечение необходимо проводить на любой стадии процесса, особенно интенсивно и парентерально, у тяжелых больных. Терапия должна включать препараты, блокирующие основные пути повреждения периферических нервов и стимулирующие регенеративные нейропластические процессы [50].

Нерешенные вопросы

История изучения поражения нервной системы при СД началась более полутора тысяч лет назад. К такому можно отнести описание нейропатической боли у пациента с диабетом и глюкозурией (Susruta (Индия), 500 г.). Однако ни вопросы профилактики и лечения СД, ни проблема развития его осложнений до сих пор не решены.

К актуальным задачам, стоящим перед медицинским сообществом для снижения бремени ДПН, следует отнести:

- разработку персонализированной стратегии профилактики с использованием инновационных технологий и методов искусственного интеллекта;
- изучение клеточных и молекулярных механизмов, с помощью которых изменение образа жизни улучшает нервную функцию;
- поиск механизмов соблюдения стратегий модификации образа жизни;



- разработку алгоритмов эффективных методов лечения, модифицирующих заболевание, особенно болевой ДПН и кардиальной автономной нейропатии;
- разработку и определение информативных чувствительных биомаркеров ДПН;
- поиск новых молекулярных механизмов повреждения и гибели нейронов, связанных с СД (гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность);
- изучение взаимодействия между сигнальными путями;
- поиск эффективных и хорошо переносимых методов лечения постуральной гипотензии и гастропареза.

Заключение

Большая распространенность ДПН среди пациентов с СД вызывает тревогу и влечет медико-социальные последствия.

Современные клинические рекомендации сосредоточены на предотвращении прогрессирования и нивелировании симптомов ДПН. Для устранения препятствий к достижению лечебного успеха важно определить механизмы и факторы риска развития ДПН.

Ранняя диагностика позволит своевременно начать патогенетическую терапию с целью профилактики прогрессирования ДПН, а также его осложнений. 🌐

Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
2. Ang L., Mizokami-Stout K., Eid S., et al. The conundrum of diabetic neuropathies – past, present, and future. *J. Diabetes Complications*. 2022; 36 (11): 108334.
3. Cernea S., Raz I. Management of diabetic neuropathy. *Metabolism*. 2021; 123: 154867.
4. Антонова К.В., Танащян М.М. Диабетическая нейропатия как мультисистемный процесс. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (30): 28–37.
5. Alleman C., Westerhout K., Hensen M., et al. Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: a review of the literature. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 109 (2): 215–225.
6. Ziegler D., Papanas N., Vinik A., Shaw J. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 126: 3–22.
7. Pop-Busui R., Ang L., Boulton A., et al. Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. ADA, 2022.
8. Andersen S., Witte D., Dalsgaard E., et al. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018; 41 (5): 1068–1075.
9. Pop-Busui R., Boulton A., Feldman E., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 136–154.
10. Braffett B., Gubitosi-Klug R., Albers J., et al. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes*. 2020; 69 (5): 1000–1010.
11. Mizokami-Stout K., Li Z., Foster N., et al. The contemporary prevalence of diabetic neuropathy in type 1 diabetes: findings from the T1D exchange. *Diabetes Care*. 2020; 43 (4): 806–812.
12. Callaghan B., Xia R., Banerjee M., et al. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care*. 2016; 39 (5): 801–807.
13. Xu F., Zhao L., Su J., et al. The relationship between glycemic variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes with well-controlled HbA1c. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014; 6 (1): 139.
14. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S., et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (4): 341–350.
15. Hill-Briggs F., Adler N., Berkowitz S., et al. Social determinants of health and diabetes: a scientific review. *Diabetes Care*. 2021; 44 (1): 258–279.
16. Jeyam A., McGurnaghan S., Blackbourn L., et al. Diabetic neuropathy is a substantial burden in people with type 1 diabetes and is strongly associated with socioeconomic disadvantage: a population-representative study from Scotland. *Diabetes Care*. 2020; 43 (4): 734–742.
17. Feldman E., Callaghan B., Pop-Busui R., et al. Diabetic neuropathy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019; 5 (1): 41.
18. Vileikyte L., Leventhal H., Gonzalez J., et al. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms. *Diabetes Care*. 2005; 28 (10): 2378–2383.
19. DiAntonio A. Axon degeneration: mechanistic insights lead to therapeutic opportunities for the prevention and treatment of peripheral neuropathy. *Pain*. 2019; 160 Suppl. 1 (Suppl. 1): S17–S22.
20. Mizukami H., Osonoi S. Collateral glucose-utilizing pathways in diabetic polyneuropathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 22 (1): 94.
21. Smith S., Normahani P., Lane T., et al. Pathogenesis of distal symmetrical polyneuropathy in diabetes. *Life*. 2022; 12 (7): 1074.
22. Kobayashi M., Zochodne D.W. Diabetic polyneuropathy: bridging the translational gap. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2020; 25 (2): 66–75.



23. Kazamel M., Stino A.M., Smith A.G. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 2021; 63 (3): 285–293.
24. Kim B., Feldman E. Insulin resistance in the nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* 2012; 23 (3): 133–141.
25. Rumora A.E., Savelieff M.G., Sakowski S.A., Feldman E.L. Disorders of mitochondrial dynamics in peripheral neuropathy: clues from hereditary neuropathy and diabetes. *Int. Rev. Neurobiol.* 2019; 145: 127–176.
26. Federico A., Cardaioli E., Da Pozzo P., et al. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *J. Neurol. Sci.* 2012; 322 (1–2): 254–262.
27. Callaghan B.C., Gallagher G., Fridman V., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia*. 2020; 63 (5): 891–897.
28. Lin T., Gargya A., Singh H., et al. Mechanism of peripheral nerve stimulation in chronic pain. *Pain Med.* 2020; 21 (Suppl. 1): S6–S12.
29. Salzer J.L. Schwann cell myelination. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015; 7 (8): a020529.
30. Monje M. Myelin plasticity and nervous system function. *Annu Rev. Neurosci.* 2018; 41: 61–76.
31. Sloan G., Selvarajah D., Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021; 17 (7): 400–420.
32. Du W., Wang N., Li F., et al. STAT3 phosphorylation mediates high glucose-impaired cell autophagy in an HDAC1-dependent and -independent manner in Schwann cells of diabetic peripheral neuropathy. *FASEB J.* 2019; 33 (7): 8008–8021.
33. Liu Y., Shao S., Guo H. Schwann cells apoptosis is induced by high glucose in diabetic peripheral neuropathy. *Life Sci.* 2020; 248: 117459.
34. Shen J. Plasticity of the central nervous system involving peripheral nerve transfer. *Neural Plast.* 2022; 2022: 5345269.
35. Zhu J., Hu Z., Luo Y., et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024; 14: 1265372.
36. Garcia Soriano F., Virág L., Jagtap P., et al. Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nat. Med.* 2001; 7 (1): 108–113.
37. Pacher P., Szabó C. Role of poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation in the pathogenesis of diabetic complications: endothelial dysfunction, as a common underlying theme. *Antioxid. Redox Signal.* 2005; 7 (11–12): 1568–1580.
38. Adki K., Kulkarni Y. Biomarkers in diabetic neuropathy. *Arch. Physiol. Biochem.* 2023; 129 (2): 460–475.
39. Nikitin A., Chudakova D., Strokov I., et al. Leu54Phe and Val762Ala polymorphisms in the poly(ADP-ribose)polymerase-1 gene are associated with diabetic polyneuropathy in Russian type 1 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 79 (3): 446–452.
40. Jazieh C., Arabi T., Asim Z., et al. Unraveling the epigenetic fabric of type 2 diabetes mellitus: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024; 15: 1295967.
41. Zhang H., Han X., Wang M., et al. The association between genomic DNA methylation and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Res.* 2019; 2019: 2494057.
42. Gastoł J., Kapusta P., Polus A., et al. Epigenetic mechanism in search for the pathomechanism of diabetic neuropathy development in diabetes mellitus type 1 (T1DM). *Endocrine*. 2020; 68 (1): 235–240.
43. Latini A., Borgiani P., De Benedittis G., et al. Mitochondrial DNA copy number in peripheral blood is reduced in type 2 diabetes patients with polyneuropathy and associated with a MIR499A gene polymorphism. *DNA Cell Biol.* 2020; 39 (8): 1467–1472.
44. Ciccacci C., Morganti R., Di Fusco D., et al. Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014; 51 (4): 663–671.
45. Ismail C.A.N. Issues and challenges in diabetic neuropathy management: a narrative review. *World J. Diabetes*. 2023; 14 (6): 741–757.
46. Старостина Е.Г. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы дифференциальной диагностики и системной терапии болевого синдрома. *РМЖ*. 2017; 22: 1665–1676.
47. Храмин В.Н., Строков И.А., Давыдов О.С., Чурюканов М.В. Диагностика диабетической полиневропатии в первичном звене здравоохранения. *Российский журнал боли*. 2021; 19 (2): 47–53.
48. Ziegler D., Tesfaye S., Spallone V., et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022; 186: 109063.
49. Park S.Y., Park C.H. Diagnosis of muscle fatigue using surface electromyography and analysis of associated factors in type 2 diabetic patients with neuropathy: a preliminary study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18 (18): 9635.
50. Ахмадеева Л.Р., Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н. и др. «Точка невозврата» при диабетических нейропатиях: опасное заблуждение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (8): 98–107.
51. Ludi Z., Liao M., Yong B., et al. Morphometry of the sural nerve in diabetic neuropathy: a systematic review. *J. Ultrasound*. 2024.
52. Alam U., Sloan G., Tesfaye S. Treating pain in diabetic neuropathy: current and developmental drugs. *Drugs*. 2020; 80 (4): 363–384.



53. Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr. Diab. Rep.* 2014; 14 (9): 528.
54. Singleton J., Marcus R., Lessard M., et al. Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. *Ann. Neurol.* 2015; 77 (1): 146–153.
55. Lewis E., Lovblom L., Lanctot S., et al. The association between physical activity time and neuropathy in longstanding type 1 diabetes: a cross-sectional analysis of the Canadian study of longevity in type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications.* 2022; 36 (3): 108134.
56. Morrison S., Colberg S., Parson H., Vinik A. Exercise improves gait, reaction time and postural stability in older adults with type 2 diabetes and neuropathy. *J. Diabetes Complications.* 2014; 28 (5): 715–722.
57. Look AHEAD Research Group. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia.* 2017; 60 (6): 980–988.
58. Gholami F., Naderi A., Saeidpour A., Lefaucheur J. Effect of exercise training on glycemic control in diabetic peripheral neuropathy: a GRADE assessed systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Prim. Care Diabetes.* 2024.
59. Ran G., Li Y., Lu L., Lan S. Disease-modifying therapies for diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Diabetes Complications.* 2024; 38 (2): 108691.
60. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 15 (18): 2721–2731.
61. Широкова И., Прожерина Ю. Тиоктовая кислота – с позиций доказательной медицины. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике.* 2020; 4–6: 62–65.
62. Tesfaye S., Boulton A., Dickenson A. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2013; 36 (9): 2456–2465.
63. Mijnhout G., Kollen B., Kleefstra N., et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Endocrinol.* 2012; 2012: 456279.
64. Çakici N., Fakkal T., van Neck J., et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.* 2016; 33 (11): 1466–1476.
65. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2006; 29 (11): 2365–2370.
66. Ametov A., Barinov A., Dyck P., Hermann R. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid. *Diabetes Care.* 2003; 26 (3): 770–776.
67. El-Nahas M.R., Elkannishy G., Abdelhafez H., et al. Oral alpha lipoic acid treatment for symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2020; 20 (9): 1531–1534.
68. Prado M., Adiao K. Ranking alpha lipoic acid and gamma linolenic acid in terms of efficacy and safety in the management of adults with diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and network meta-analysis. *Can. J. Diabetes.* 2024: S1499-2671(24)00023-6.

Diabetic Polyneuropathy: from Pathogenesis to Pathogenetic Therapy

M.M. Tanashyan, Corresponding member of the RASci, MD, PhD, Prof.¹, K.V. Antonova, MD, PhD¹, N.E. Spryshkov¹, A.A. Panina¹, O.V. Lagoda, PhD¹, E.P. Shchukina, PhD²

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution 'Research Center of Neurology'

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University' of the Ministry of Health of the Russian Federation

Contact person: Ksenia V. Antonova, kseniya.antonova@mail.ru

The growing worldwide prevalence of prediabetes and diabetes mellitus (DM) has led to an increase in the incidence of related chronic complications, the most common of which is diabetic polyneuropathy (DPN). The development of DPN is caused by chronic hyperglycemia and potentially modifiable cardiovascular risk factors, including elevated triglyceride levels, body mass index, smoking and hypertension. Social determinants of health are also risk factors for DPN. The review presents data on the pathophysiology of DPN with consideration of the causes of the sequence of symptoms. Discussed the mechanisms and significance of mitochondrial damage, metabolic disorders and regulatory functions of Schwann cells, and issues of autophagy. Noted the role of factors such as hyperglycemia, dyslipidemia, insulin resistance and microvascular disorders, described the signaling pathways and epigenetic changes associated with DPN. Emphasized the role of lifestyle changes and behavioral interventions in the comprehensive management of patients with lesions of the peripheral nervous system in DM. Highlighted modern approaches to the treatment of diabetic neuropathy from the point of view of the mechanisms leading to its progression, as well as unresolved issues and prospects are outlined.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, pathogenesis, therapy



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?
Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!**





Заместительная терапия гипотиреоза: назначение и показание к коррекции

Н.С. Мартиросян, к.м.н., А.А. Тульский, Ю.О. Матвеева,
А.О. Щетинина, к.м.н., И.А. Кузина, Е.В. Гончарова, к.м.н.,
М.Э. Тельнова, к.м.н., Н.А. Петунина, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Нарине Степановна Мартиросян, narinarine@list.ru

Для цитирования: Мартиросян Н.С., Тульский А.А., Матвеева Ю.О. и др. Заместительная терапия гипотиреоза: назначение и показание к коррекции. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (8): 64–69.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-8-64-69

Синдром гипотиреоза остается самой частой формой дисфункции щитовидной железы, сопровождающейся снижением уровня тиреоидных гормонов в крови и разнообразными клиническими проявлениями со стороны практически всех органов и систем. Разработка синтетического левовращающего изомера тироксина и открытие периферической конверсии тироксина в активный трийодтиронин позволили предложить монотерапию левотироксином натрия в качестве золотого стандарта лечения гипотиреоза любой этиологии. Основным принципом лечения синдрома гипотиреоза является замещение функции щитовидной железы препаратами левотироксина. В качестве целей заместительной терапии указываются купирование симптомов гипотиреоза, восстановление биохимического эутиреоза и предупреждение передозировки с развитием ятрогенного тиреотоксикоза. В большинстве случаев пациенты нуждаются в пожизненной заместительной терапии, а ряд физиологических и патологических изменений в течение жизни могут влиять на потребность в левотироксине и его дозу для поддержания целевого уровня тиреотропного гормона. При планировании лечения важно учитывать возраст и пол пациента, наличие сопутствующей патологии, принимаемые препараты, жизненную активность, режим и характер труда. Доза левотироксина определяется степенью тяжести гипотиреоза и наличием остаточной функционирующей ткани щитовидной железы, массой тела, а также целевым уровнем тиреотропного гормона. Показаниями к внеочередному контролю уровня тиреотропного гормона и коррекции дозы левотироксина являются симптомы гипотиреоза или тиреотоксикоза, беременность, менопауза или начало/завершение приема препаратов, содержащих эстрогены, наличие заболевания или прием препаратов, влияющих на всасываемость или метаболизм левотироксина, смена торговой формы препарата, значимое изменение веса. Главными условиями успешной терапии гипотиреоза остаются высокая приверженность лечению и регулярный контроль функции щитовидной железы.

Ключевые слова: гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, левотироксин, тиреотропный гормон

Введение

Гипотиреоз является наиболее частым нарушением функции щитовидной железы (ЩЖ). Данный клинический синдром обусловлен гипофункцией щитовидной железы и характеризуется сниженным содержанием тиреоидных гормонов в сыворотке крови.

Распространенность гипотиреоза в первую очередь зависит от уровня потребления йода в регионе, популяции и возраста. Превалентность гипотиреоза колеблется от 1–2% в регионах с достаточным потреблением йода до 5–10% в регионах с йодным дефицитом [1]. При этом

заболеваемость увеличивается с возрастом и достигает 7–10% среди лиц пожилого и старческого возраста [2]. Наиболее частыми причинами гипотиреоза являются аутоиммунный тиреоидит (АИТ), ятрогенные причины (тиреоидэктомия, радиоiodтерапия) и йодный дефицит. Клинические проявления гипотиреоза разнообразны, поскольку затрагиваются практически все органы и системы. Как правило, пациенты с гипотиреозом нуждаются в пожизненной терапии. В отдельных случаях АИТ при субклиническом и легком гипотиреозе возможно спонтанное восстановление функции ЩЖ и отмена терапии.



В отсутствие лечения манифестный гипотиреоз способствует развитию дислипидемии, сердечной недостаточности, вторичной артериальной гипертензии, нарушению репродуктивной функции, бесплодию, появлению нервно-психических, гастроэнтерологических и костно-мышечных изменений.

Место левотироксина в терапии гипотиреоза

Основной принцип лечения гипотиреоза – замещение функции ЩЖ препаратами левотироксина. Целями заместительной терапии являются купирование симптомов гипотиреоза, восстановление биохимического эутиреоза и предупреждение передозировки с развитием ятрогенного тиреотоксикоза.

История заместительной терапии гипотиреоза берет начало 13 апреля 1891 г. в Ньюкасле (Великобритания), где Д. Мюррей впервые ввел 1,5 мл экстракта ЩЖ рога-того скота 46-летней женщине с гипотиреозом, что позволило побороть заболевание и продлить жизнь пациентки еще на 30 лет. Уже через год для этих целей стали использовать высушенные щитовидные железы животных. В 1914-м Е. Кендалл кристаллизовал вещество из свиной щитовидной железы, назвав его тироксином, а в 1927-м Ч. Харингтон синтезировал тироксин и продемонстрировал наличие четырех атомов йода в молекуле. Позднее, в 1949 г., Дж. Чалмерс и соавт. открыли натриевую соль левовращающей формы тироксина, которая обладала лучшей всасываемостью и биодоступностью. Л. Браверман и К. Стерлинг в 1970 г. впервые установили, что тироксин является прогормоном, который в периферических тканях конвертируется в активный гормон трийодтиронин [3]. Получение синтетического левотироксина натрия, а также открытие периферической конверсии тироксина в активный трийодтиронин позволили монотерапии левотироксином стать золотым стандартом лечения гипотиреоза любой этиологии.

Таким образом, левотироксин натрия представляет собой синтетический гормон тироксин, по своему действию идентичный действию природного тиреоидного гормона, синтезируемого щитовидной железой.

Левотироксин натрия продемонстрировал высокую эффективность в компенсации симптомов гипотиреоза, хороший профиль безопасности, высокую биодоступность и длительный период полувыведения. Кроме того, данный препарат отличается низкой стоимостью.

На сегодняшний день левотироксин является одним из самых назначаемых лекарственных препаратов [4].

Особенности препарата

Левотироксин имеет узкий терапевтический индекс, определяемый малым диапазоном между эффективными дозами и дозами, при которых возникают побочные эффекты [5]. В связи с этим производимые фармацевтические препараты должны сохранять 95–105% действующего вещества на протяжении всего срока хранения.

В мировой практике левотироксин доступен в разных лекарственных формах – в виде таблеток, желатиновых капсул, раствора для приема внутрь и внутривенного введения. Наиболее часто назначаемой, доступной и удобной формой является таблетированная.

Препарат преимущественно всасывается в тощей и подвздошной кишке. При приеме таблетированных форм всасываемость левотироксина достигает 70–80%. Всасываемость умеренно снижается с возрастом, в частности у лиц старше 70 лет.

Левотироксин обладает высокой биодоступностью. Время достижения максимальной концентрации – через два-три часа.

Всасываемость и биодоступность левотироксина зависят от приема натощак, в связи с чем основной рекомендацией по приему пероральных препаратов является запивание небольшим количеством воды минимум за 30–40 минут до еды.

Длительный период полувыведения – около 7,5 дня позволяет поддерживать стабильную концентрацию препарата в крови и принимать его один раз в сутки [6]. При этом однократный пропуск приема значительно не влияет на содержание левотироксина в крови.

Назначение и подбор дозы

Доза левотироксина определяется степенью тяжести гипотиреоза и наличием остаточной функционирующей ткани ЩЖ, массой тела, а также целевым уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) [7, 8].

Потребность в левотироксине коррелирует с исходным уровнем ТТГ [9]. При легком и субклиническом гипотиреозе с повышением уровня ТТГ до 10 мЕд/л доза левотироксина может варьироваться от 25 до 50 мкг/сут. Средняя расчетная доза при субклиническом гипотиреозе составляет 0,9 мкг/кг/сут. Полная заместительная доза при манифестном гипотиреозе также зависит от уровня ТТГ и в среднем составляет 1,6–1,8 мкг/кг [7].

У пациентов с послеоперационным гипотиреозом потребность в левотироксине может быть выше, чем у больных АИТ. В последнем случае это, по-видимому, отражает сохранность секреции гормонов ЩЖ. Доза левотироксина, необходимая после тиреоидэктомии, коррелирует с весом, идеальной и тощей массой, индексом массы тела [10–11]. Наиболее точно с начальной дозой левотироксина соотносится идеальная и тощая (безжировая) масса тела [11].

При манифестации гипотиреоза у пациентов с надпочечниковой недостаточностью заместительную терапию левотироксином рекомендуется начинать на фоне приема глюкокортикостероидов и компенсации клинических и лабораторных признаков гипокортицизма [7].

Левотироксин может быть назначен с малой стартовой дозы 25–50 мкг с последующей ее титрацией под контролем уровня ТТГ при первичном гипотиреозе или свободного тироксина при центральном гипотиреозе либо с полной расчетной дозы исходя из веса. С учетом положительного инотропного и хронотропного воздействия тиреоидных гормонов на миокард старт терапии с малых доз и режим титрации рекомендуются больным старше 55–60 лет, лицам с тяжелой сердечно-сосудистой патологией (ишемической болезнью сердца, аритмией и др.). Лечение с малых доз также может быть назначено пациентам любого возраста с субклиническим гипотиреозом и гипотиреозом вследствие АИТ. Во всех случаях гипотиреоза вследствие тиреоидэктомии, за исключением



противопоказаний, рекомендуется полная расчетная заместительная доза [7].

В зависимости от целевого уровня ТТГ терапия гипотиреоза может быть заместительной или супрессивной. Целью заместительной терапии является достижение уровня ТТГ в пределах референсных значений нормы – от 0,4 до 4,0 мЕд/л, супрессивной терапии – достижение уровня ТТГ ниже нормы и подавление ТТГ-зависимого роста остаточных опухолевых клеток у пациентов, прооперированных по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ с промежуточным и высоким риском рецидива. Для супрессивной терапии и подавления ТТГ требуются большие суточные дозы левотироксина – до 2,2 мкг/кг. При мягкой супрессии целевым является уровень ТТГ 0,1–0,5 мЕд/л, полноценной супрессии – уровень ТТГ менее 0,1 мЕд/л на фоне уровня свободного тироксина, не превышающего верхнюю границу нормы [12].

Доза левотироксина может зависеть от времени приема. Максимальная абсорбция левотироксина отмечается при приеме утром натощак. В случае необходимости приема в другое время, невозможности применения утром натощак или соблюдения нужного интервала до еды предпочтителен вечерний прием не менее чем через два – четыре часа после последнего приема пищи. При этом потребность в левотироксине может увеличиться, что приведет к коррекции дозы [13].

Необходимо отметить, что левотироксин показал сопоставимую эффективность при приеме в утренние и вечерние часы [14].

Независимо от тактики, выбранной на старте заместительной терапии гипотиреоза, подавляющее большинство пациентов нуждаются в коррекции дозы. С учетом длительности периода полувыведения левотироксина (около семи дней) повторная оценка статуса ЩЖ рекомендуется через шесть – восемь недель, когда достигается устойчивое фармакокинетическое состояние. Если целевой уровень ТТГ не достигается, доза левотироксина должна быть увеличена или уменьшена. При небольшом повышении ТТГ (до 10 мЕд/л) доза препарата может быть увеличена на 12,5–25,0 мкг, при умеренном (10–20 мЕд/л) – на 25–50 мкг, при выраженном (более 20 мЕд/л) – на 50 мкг и более [6]. У пожилых пациентов и лиц с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуется титрация малыми дозами – от 12,5 до 25,0 мкг.

После достижения целевого уровня ТТГ целесообразно подтвердить стабильность заместительной дозы через три – пять месяцев с последующим более редким ежегодным контролем. Установлено, что после достижения эутиреоза необходимость последующей коррекции зависит от дозы левотироксина. Так, через 12 месяцев нормальный уровень ТТГ сохранялся у 91,1% пациентов, принимавших левотироксин в дозе 125 мкг/сут и менее, и только у 73,3% пациентов, получавших препарат в дозе более 125 мкг/сут [15].

Простые схемы терапии левотироксином (стабильная доза в виде одной таблетки) обуславливают повышение комплаентности пациентов. Однако в ряде ситуаций для поддержания целевого уровня ТТГ возможно использование схемы с чередованием полных и неполных доз

(деление таблеток). Так, в сравнительном исследовании была продемонстрирована сопоставимая эффективность приема целой таблетки и ее половины [16].

Коррекция дозы

В большинстве случаев тактика лечения гипотиреоза не вызывает затруднений. Тем не менее примерно у трети пациентов возникают сложности с компенсацией гипотиреоза из-за различных факторов, требующих более частой титрации дозы и мониторинга функции ЩЖ [17]. Самой частой причиной недостаточного контроля заболевания считается низкая комплаентность схеме лечения – прием левотироксина натрия утром строго натощак за 30–40 минут до еды. Нередко это приводит к псевдомальабсорбции и неоправданной титрации дозы препарата.

К показаниям для внеочередного контроля ТТГ и коррекции дозы левотироксина относятся появление симптомов гипотиреоза/тиреотоксикоза, беременность, менопауза или начало/завершение приема эстрогенсодержащих препаратов, наличие заболеваний или прием препаратов, влияющих на всасываемость или метаболизм левотироксина, смена его торговой формы, значимое изменение веса – снижение или повышение более чем на 10% [8].

Масса тела. Потребность в дозе левотироксина прямо пропорционально зависит от веса пациента. Однако при ожирении использование для расчетной дозы левотироксина фактической массы тела может привести к медикаментозной передозировке, в связи с этим ряд авторов предлагают ориентироваться на идеальную массу тела [18]. Результаты исследований в отношении потребности в левотироксине при ожирении противоречивы. С одной стороны, это может быть обусловлено влиянием избыточной массы тела, с другой – нарушением всасывания и изменением фармакокинетики левотироксина [19]. Потребность в левотироксине в раннем и отдаленном послеоперационных периодах после бариатрических операций также может быть весьма вариабельной. На фоне мальабсорбции нарушается всасывание левотироксина и повышается потребность в нем, однако значимое снижение массы тела сопровождается уменьшением потребности в препарате [20].

Возраст. Коррекция дозы левотироксина также возможна с увеличением возраста [7]. Предполагается, что сокращение потребности может быть опосредовано как изменением веса с возрастом, так и снижением клиренса тироксина почками. Кроме того, в связи с физиологическими возрастными изменениями гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, сопровождающимися увеличением уровня ТТГ, а также с более высоким риском развития осложнений (мерцательной аритмии и остеопении/остеопороза) эксперты рекомендуют избегать передозировок левотироксина, особенно в пожилом возрасте, и учитывать более высокие целевые нормы ТТГ (вплоть до 7 мЕд/л) у лиц пожилого и старческого возраста [21].

Беременность. Хорошо известна ассоциация как манифестного, так и субклинического гипотиреоза с неблагоприятными исходами беременности. Речь, в частности, идет о спонтанном прерывании беременности, преэклампсии, отслойке плаценты, преждевременных родах,



неонатальной смерти как при спонтанно наступившей беременности, так и при беременности, наступившей вследствие применения вспомогательных репродуктивных технологий [22]. Гормоны ЩЖ необходимы для нормальной закладки и развития нервной, костной и других систем плода, дифференцировки и миграции нейроцитов, формирования отделов головного мозга. Известно, что ЩЖ плода начинает функционировать после 12-й недели гестации и лишь к 18–20-й неделе способна обеспечить его тиреоидными гормонами. Таким образом, в первой половине беременности, особенно в первом триместре, плод зависит от тироксина матери, а при наличии у нее гипотиреоза – от дозы левотироксина. Через плаценту одинаково хорошо проникает как тироксин, так и левотироксин, являющийся в том числе источниками йода для плода. Для обеспечения более высокой потребности ЩЖ матери претерпевает ряд физиологических изменений, в частности увеличивается ее объем – на 10% у проживающих в регионах с достаточным потреблением йода, на 20–40% – в регионах с дефицитом йода. Повышаются также уровень тироксинсвязывающего глобулина и объем циркулирующей крови. Как правило, продукция тироксина и трийодтиронина возрастает на 30–50%, при этом для обеспечения взрослого биосинтеза гормонов ЩЖ суточная потребность в йоде также возрастает практически вдвое [23]. В связи с этим потребность в левотироксине во время беременности также закономерно увеличивается на 30–50%. Представления о норме ТТГ при беременности претерпели изменения – от принятых в течение многих лет триместр-специфических норм – до 2,5 мЕд/л в первом триместре и 3,0–3,5 мЕд/л во втором и третьем и далее до популяционных специфических норм для беременных, а в отсутствие таковых – до использования референсных границ для общей популяции до 4 мЕд/л [23]. Однако женщинам репродуктивного возраста с гипотиреозом любой этиологии, не исключаящим или планирующим беременность, при прегравидарной подготовке, а также в первом триместре беременности рекомендуется коррекция дозы левотироксина с достижением целевого уровня ТТГ 2,5 мЕд/л и менее [24]. При наступлении беременности необходимо самостоятельное увеличение дозы левотироксина на 30% или дополнительный прием двух таблеток левотироксина в неделю [24]. Таким образом, во время беременности с первых дней резко возрастает потребность в левотироксине с последующим ее снижением в послеродовом периоде.

Потребность в левотироксине в период постменопаузы ниже, чем таковая в пременопаузе [18]. В свою очередь прием эстрогенсодержащих препаратов ассоциируется с повышением потребности и необходимостью коррекции дозы левотироксина [25].

Заболевания, влияющие на всасывание левотироксина. На биодоступность и необходимость коррекции дозы левотироксина могут влиять различные гастроинтестинальные заболевания. У пациентов с некомпенсированным гипотиреозом на фоне больших доз (более 2 мкг/кг) левотироксина целесообразно исключение желудочно-кишечной и другой патологии, влияющей на всасывание препарата. К таким заболеваниям относятся инфекция, вызванная *Helicobacter pylori*, аутоиммунный атрофиче-

ский гастрит, целиакия, непереносимость лактозы, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, мальабсорбция, в том числе после бариатрической хирургии [26, 27].

Всасывание левотироксина зависит от pH среды, и потребность в нем может увеличиться при инфицировании *H. pylori* вследствие снижения секреции соляной кислоты в желудке и гипохлоргидрии [28]. Установлено, что уровень ТТГ в сыворотке крови и потребность в левотироксине значимо выше у пациентов с *H. pylori* [29]. Эрадикация *H. pylori* приводит к снижению уровня ТТГ и дозы левотироксина.

Аутоиммунный атрофический гастрит также характеризуется ахлоргидрией вследствие лимфоцитарной инфильтрации, атрофии собственных желез желудка, очаговой кишечной метаплазии, что нарушает всасывание левотироксина. Доказана ассоциация аутоиммунного гастрита и выработки аутоантител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Кастла с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. У 40% пациентов с атрофическим гастритом имел место АИТ, в свою очередь до 42% лиц с АИТ были носителями антипариетальных антител [30].

Распространенность целиакии также выше при АИТ. Согласно данным гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка, целиакия встречается у 1,4% пациентов с АИТ [31]. Целиакия – хроническая аутоиммунная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью злаковых культур, глютена с развитием синдрома мальабсорбции и повышением потребности в левотироксине.

Непереносимость лактозы является другим патологическим состоянием, сопровождающимся симптомом мальабсорбции вследствие недостаточности фермента лактазы и снижения всасывания левотироксина при приеме лактозосодержащих продуктов. У пациентов с гипотиреозом лактазная недостаточность может быть причиной некомпенсированного гипотиреоза. Ограничение потребления молочных продуктов и прием безлактозных форм левотироксина натрия позволят увеличить биодоступность препарата и достичь целевых уровней ТТГ [8]. *Лекарственные препараты, влияющие на метаболизм левотироксина.* Коррекция дозы левотироксина может понадобиться при приеме ряда лекарственных препаратов, влияющих на его всасывание и метаболизм. Снижают всасывание левотироксина и, соответственно, могут стать причиной увеличения его дозы ингибиторы протонной помпы, антагонисты H_2 -рецепторов, препараты кальция, алюминия и железа, секвестранты желчных кислот (сукральфат, холестирамин), орлистат, севеламер и др. Для снижения указанных рисков целесообразен раздельный прием левотироксина и перечисленных выше препаратов с интервалом два – четыре часа, контроль уровня ТТГ и коррекция дозы левотироксина в начале и конце заместительной терапии [32, 33].

Повышение дозы левотироксина потребует при приеме препаратов, повышающих метаболизм и клиренс левотироксина, таких как фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал [34]. Кроме того, прием



эстрогенсодержащих препаратов, в частности оральных контрацептивов, может обусловить повышение дозы левотироксина из-за увеличения уровня тироксинсвязывающего глобулина. У пациентов с АИТ, особенно с субклиническим гипотиреозом, не исключена декомпенсация гипотиреоза на фоне приема препаратов, влияющих на биосинтез гормонов ЩЖ, в первую очередь амиодарона и препаратов лития.

Заключение

В большинстве случаев терапия таблетированными формами левотироксина не вызывает трудностей. Подходы к выбору стартовой дозы, а также к ее титрации отражены в современных клинических рекомендациях. Сложность в достижении целевого ТТГ, потребность в высоких дозах левотироксина, необходимость частой титрации дозы требуют исключения сопутствующей гастроинтестинальной патологии и мальабсорбции, а также приема ряда лекарственных препаратов.

При приеме внутрь натощак биодоступность левотироксина натрия может составлять до 80%.

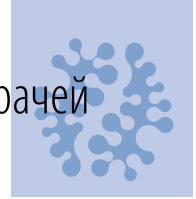
Стабильность левотироксина напрямую зависит от содержащихся в нем вспомогательных веществ.

Использование наполнителя на основе молочных дисахаридов (лактозы) может сокращать период активности левотироксина и всасываемость у пациентов даже с частичной лактазной недостаточностью [35]. Обновленный препарат L-Тироксин компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» благодаря отсутствию в составе лактозы и маннитола, улучшенной специальной формуле наполнителя отличается более длительной активностью действующего вещества, сроком хранения (до трех лет) и высокой допустимой температурой хранения (до 30 °С) [35]. Отсутствие красителей в составе препарата минимизирует вероятность развития аллергических реакций, что важно с учетом длительной, зачастую пожизненной терапии гипотиреоза.

При планировании терапии гипотиреоза важно учитывать возраст и пол пациента, наличие у него сопутствующей патологии и прием им других препаратов, его жизненную активность, режим и характер труда. Главными условиями успешного лечения патологии остаются высокая приверженность терапии и регулярный контроль функции ЩЖ. 🌐

Литература

1. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14 (5): 301–316.
2. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A.J., et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004; 292 (21): 2591–2599.
3. Hennessey J.V. Historical and current perspective in the use of thyroid extracts for the treatment of hypothyroidism. *Endocr. Pract.* 2015; 21 (10): 1161–1170.
4. Brito J.P., Ross J.S., El Kawkgi O.M., et al. Levothyroxine use in the United States, 2008–2018. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181 (10): 1402–1405.
5. Wartofsky L. Levothyroxine: therapeutic use and regulatory issues related to bioequivalence. *Expert Opin. Pharmacother.* 2002; 3 (6): 727–732.
6. Kahaly G.J. 70 Years of Levothyroxine. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, 2021.
7. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014; 24 (12): 1670–1751.
8. Duntas L.H., Jonklaas J. Levothyroxine dose adjustment to optimise therapy throughout a patient's lifetime. *Adv. Ther.* 2019; 36 (Suppl. 2): 30–46.
9. Kabadi U.M., Kabadi M.M. Serum thyrotropin in primary hypothyroidism: a reliable and accurate predictor of optimal daily levothyroxine dose. *Endocr. Pract.* 2001; 7 (1): 16–18.
10. Elfenbein D.M., Schaefer S., Shumway C., et al. Prospective intervention of a novel levothyroxine dosing protocol based on body mass index after thyroidectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 2016; 222 (1): 83–88.
11. Ojomo K.A., Schneider D.F., Reiher A.E., et al. Using body mass index to predict optimal thyroid dosing after thyroidectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (3): 454–460.
12. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. *Эндокринная хирургия.* 2017; 11 (1): 6–27.
13. Bach-Huynh T.G., Nayak B., Loh J., et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (10): 3905–3912.
14. Ala S., Akha O., Kashi Z., et al. Dose administration time from before breakfast to before dinner affect thyroid hormone levels? *Caspian J. Intern. Med.* 2015; 6 (3): 134–140.
15. Pecina J., Garrison G.M., Bernard M.E. Levothyroxine dosage is associated with stability of thyroid-stimulating hormone values. *Am. J. Med.* 2014; 127 (3): 240–245.
16. Ashrafpour R., Ayati N., Sadeghi R., et al. Comparison of treatment response achieved by tablet splitting versus whole tablet administration of levothyroxine in patients with thyroid cancer. *Asia Ocean J. Nucl. Med. Biol.* 2018; 6 (2): 108–112.
17. Eligar V., Taylor P.N., Okosieme O.E., et al. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann. Clin. Biochem.* 2016; 53 (Pt. 4): 421–433.
18. Devdhar M., Drooger R., Pehlivanova M., et al. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid.* 2011; 21 (8): 821–827.



19. Michalaki M.A., Gkotsina M.I., Mamali I., et al. Impaired pharmacokinetics of levothyroxine in severely obese volunteers. *Thyroid*. 2011; 21 (5): 477–481.
20. Gadiraju S., Lee C.J., Cooper D.S. Levothyroxine dosing following bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2016; 26 (10): 2538–2542.
21. Boucai L., Hollowell J.G., Surks M.I. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*. 2011; 21 (1): 5–11.
22. Maraka S., Ospina N.M., O'Keefe D.T., et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016; 26 (4): 580–590.
23. Krassas G.E., Poppe K., Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.* 2010; 31 (5): 702–755.
24. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017; 27 (3): 315–389.
25. Tahboub R., Arafah B.M. Sex steroids and the thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 23 (6): 769–780.
26. De Carvalho G.A., Paz-Filho G., Mesa Junior C., Graf H. Management of endocrine disease: pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2018; 178 (6): R231–R244.
27. Centanni M., Benvenega S., Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J. Endocrinol. Invest.* 2017; 40 (12): 1289–1301.
28. Centanni M., Gargano L., Canettieri G., et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (17): 1787–1795.
29. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017; 390 (10101): 1550–1562.
30. Checchi S., Montanaro A., Ciuoli C., et al. Prevalence of parietal cell antibodies in a large cohort of patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid*. 2010; 20 (12): 1385–1389.
31. Roy A., Laszkowska M., Sundström J., et al. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *Thyroid*. 2016; 26 (7): 880–890.
32. Trifiro G., Parrino F., Sultana J., et al. Drug interactions with levothyroxine therapy in patients with hypothyroidism: observational study in general practice. *Clin. Drug. Investig.* 2015; 35 (3): 187–195.
33. Caron P., Grunenwald S., Persani L., et al. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022; 23 (3): 463–483.
34. Kim H.I., Kim T.H., Kim H., et al. Effect of rifampin on thyroid function test in patients on levothyroxine medication. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0169775.
35. Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. *Int. J. Pharm.* 2003; 264 (1–2): 35–43.

Replacement Therapy for Hypothyroidism: Purpose and Indication for Correction

N.S. Martirosyan, PhD, A.A. Tul'skiy, Yu.O. Matveyeva, A.O. Shchetinina, PhD, I.A. Kuzina, E.V. Goncharova, PhD, M.E. Telnova, PhD, N.A. Petunina, Corresponding member of the RASci., MD, PhD, Prof.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University' of the Ministry of Health of the Russian Federation

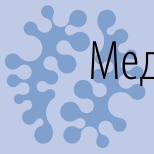
Contact person: Narine S. Martirosyan, narinarine@list.ru

Hypothyroidism syndrome remains the most common form of thyroid dysfunction, accompanied by a decrease in the level of thyroid hormones in the blood and a variety of clinical manifestations on the part of almost all organs and systems. The development of a synthetic levorotatory thyroxine isomer and the discovery of the peripheral conversion of thyroxine to active triiodothyronine made it possible to propose monotherapy with sodium levothyroxine as the gold standard for the treatment of hypothyroidism of any etiology. The main principle of treatment of hypothyroidism syndrome is the replacement of thyroid function with levothyroxine preparations. The goals of substitution therapy include relief of hypothyroidism symptoms, restoration of biochemical euthyroidism and prevention of overdose with the development of iatrogenic thyrotoxicosis. In most cases, patients require lifelong replacement therapy, and a number of physiological and pathological changes during their lifetime may affect the need for levothyroxine and its dose to maintain the target level of thyroid-stimulating hormone.

When planning treatment, it is important to take into account the age and gender of the patient, the presence of concomitant pathology, medications taken, vital activity, regime and nature of work.

The dose of levothyroxine is determined by the severity of hypothyroidism and the presence of residual functioning thyroid tissue, body weight, as well as the target level of thyroid-stimulating hormone. Indications for extraordinary control of thyroid-stimulating hormone levels and dose adjustment of levothyroxine are symptoms of hypothyroidism or thyrotoxicosis, pregnancy, menopause or the beginning / end of taking drugs containing estrogen, the appearance of diseases or taking drugs that affect the absorption or metabolism of levothyroxine, a change in the trade form of the drug, a significant weight change. The main conditions for successful treatment of hypothyroidism remain high adherence to treatment and regular monitoring of thyroid function.

Keywords: hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, levothyroxine, thyroid-stimulating hormone



Потенциал влияния ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 на метаболические нарушения и сердечно-сосудистые исходы: дискуссия экспертов

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) – перспективный класс сахароснижающих препаратов, который продолжает вызывать интерес ученых. Результаты последних исследований значительно расширили представления о потенциале и возможностях применения иНГЛТ-2 в клинической практике.

В рамках симпозиума, состоявшегося на XX Московском городском съезде эндокринологов «Эндокринология столицы – 2024», прозвучали доклады ведущих российских экспертов в области эндокринологии, посвященные потенциалу иНГЛТ-2 у больных сахарным диабетом. В ходе оживленной дискуссии заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Российского университета медицины, заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН и заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Нина Александровна ПЕТУНИНА обменялись мнениями о влиянии иНГЛТ-2 на метаболические нарушения и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, обсудили эффективность и безопасность, а также кардио- и ренопротективные свойства ипраглифлозина.



Как отметил в начале дискуссии профессор А.М. Мкртумян, основными целями терапии сахарного диабета (СД) являются достижение гликемического контроля, предупреждение развития осложнений и улучшение прогноза. У пациентов с СД 2 типа наблюдается повышенный риск развития микро- и макрососудистых осложнений и преждевременной смерти, поэтому лечение должно быть направлено на коррекцию патологических изменений, а не просто на улучшение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Кроме того, терапия СД 2 типа должна начинаться как можно раньше для предотвращения прогрессирования дисфункции β -клеток и быть максимально безопасной.



XX Московский городской съезд эндокринологов
«Эндокринология столицы – 2024»

По мнению профессора Н.А. Петуниной, благодаря разработке инновационных сахароснижающих препаратов последние десятилетия ознаменовались революционными изменениями в подходах к лечению СД 2 типа. Одним из фундаментальных достижений в области диабетологии XXI в. можно считать разработку и внедрение в клиническую практику препаратов, блокирующих натрий-глюкозный котранспортер 2 (НГЛТ-2). Ингибиторы НГЛТ-2 (иНГЛТ-2) – современный класс противодиабетических препаратов, характеризующийся выраженным сахароснижающим действием, а также доказанными эффектами на массу тела, артериальное давление (АД), функцию почек и сердечную недостаточность. Помимо глюкозозависимого снижения гипергликемии иНГЛТ-2 оказывают натрийуретическое и диуретическое воздействие. Важным преимуществом этой группы препаратов является положительное влияние на почечные и сердечно-сосудистые исходы¹. Несмотря на то что иНГЛТ-2 являются относительно новыми препаратами, их действие хорошо изучено в многочисленных клинических исследованиях и подтверждено данными реальной клинической практики. Особый интерес представляют данные эффективности и безопасности представителя класса иНГЛТ-2 ипраглифлозина, зарегистрированного для лечения СД 2 типа в России и Японии.

Ипраглифлозин имеет обширную доказательную базу при лечении взрослых пациентов с СД 2 типа. В программе клинических исследований фазы III оценивалась эффективность моно- и комбинированной терапии ипраглифлозином с метформином, пиоглитазоном, сульфонилмочевинной, инкретинами, инсулином у пациентов с различной длительностью СД 2 типа. Программа клинических исследований ипраглифлозина охватывала как больных с ранним, так и с длительным течением СД 2 типа, а также пациентов с СД 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), пожилого возраста². В свою очередь профессор А.М. Мкртумян отметил, что улучшение гликемического контроля по-прежнему рассматривается в качестве важной цели терапии СД. В исследованиях показано достоверное клинически значимое снижение уровня HbA1c при применении ипраглифлозина как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами^{3,4}. Исследование ипраглифлозина у российских пациентов с СД 2 типа IMPRESSION показало, что добавление ипраглифлозина в дозе 50 мг к метформину привело к значимому снижению уровня HbA1c и массы тела, а профиль безопасности был сопоставим с профилем безопасности плацебо. При этом увеличение

дозы ипраглифлозина до 100 мг/сут сопровождалось повышением клинической эффективности, а именно увеличением количества достигших целевой гликемии (HbA1c < 7%) без возрастания риска развития нежелательных явлений⁵.

Профессор Н.А. Петунина обратила внимание, что, согласно данным проспективного наблюдательного исследования STELLA-LONG TERM с участием 11 051 пациента с СД 2 типа, длительное (до трех лет) применение ипраглифлозина сопровождалось значимым и устойчивым улучшением гликемического контроля и хорошо переносилось больными как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами⁶. Важно, что эффективность ипраглифлозина не зависела от наличия или отсутствия предшествующей терапии⁷.

Дополнительный анализ эффективности терапии СД 2 типа в подгруппах моложе и старше 65 лет показал, что сахароснижающий эффект ипраглифлозина не зависел от возраста больных. Эти данные подтверждают высокую клиническую эффективность препарата при лечении СД 2 типа в разных возрастных группах⁸.

По словам профессора А.М. Мкртумяна, снижение и последующий контроль массы тела – еще одна важная задача терапии СД 2 типа. Как известно, увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м² сопряжено с возрастанием частоты случа-

¹ Zhang E., Zhao Y., Hu H. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus. *Hepatol. Commun.* 2021; 5: 736–748.

² Bloomgarden Z., Chan J.C.N. Rationale for glycemic control to improve cardiovascular outcome: lessons from east and west. *J. Diabetes.* 2021; 13 (9): 698–700.

³ Kashiwagi A., Kazuta K., Ito Y., et al. Safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase II/III/IV clinical trials. *Diabetol. Int.* 2015; 6: 8–18.

⁴ Kashiwagi A., Kazuta K., Goto K., et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17 (3): 304–308.

⁵ Shestakova M.V., Wilding J.P.H., Wilpshaar W., et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 146: 240–250.

⁶ Nakamura I., Maegawa H., Tobe K., Uno S. Real-world evidence for long-term safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: final results of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Expert Opin. Pharmacother.* 2021; 22 (3): 373–387.

⁷ Maegawa H., Tobe K., Nakamura I., Uno S. Real-world evidence for long-term safety and effectiveness of ipragliflozin in treatment-naïve versus non-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Diabetol. Int.* 2021; 12 (4): 430–444.

⁸ Nakamura I., Maegawa H., Tobe K., Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of STELLA-LONG TERM. *Diabetes Ther.* 2021; 12 (5): 1359–1378.



ев развития хронической сердечной недостаточности – у мужчин на 5%, у женщин – на 7%, ишемического инсульта – на 4%, геморрагического инсульта – на 6%⁹. Согласно результатам исследований, снижение массы тела на фоне сахароснижающей терапии на 5–10% через один год связано со значительным снижением факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний¹⁰.

В исследовании STELLA-LONG TERM было убедительно показано, что добавление ипраглифлозина к терапии СД 2 типа приводило к значимому и устойчивому снижению массы тела (до 4,2%) и ИМТ (на 1,24 кг/м²)⁶.

Учитывая, что данные ряда эпидемиологических исследований подтверждают связь висцерального ожирения с формированием аномального метаболического профиля и повышенным сердечно-сосудистым риском, профессор Н.А. Петунина представила результаты проспективного рандомизированного клинического исследования PRIME-V, в котором сравнивалась эффективность ипраглифлозина и метформина в отношении влияния на содержание висцерального жира и контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа. Через 24 недели в группе ипраглифлозина отмечалось значимое преимущество в снижении массы тела, объема висцерального и подкожного жира по сравнению с группой контроля. Среднее процентное уменьшение площади висцерального жира в группе ипраглифлозина было значительно больше, чем в группе метформина, – 12,06 против -3,65% ($p = 0,040$). Таким образом, ипраглифлозин значитель-

но снижал ИМТ, площадь висцерального жира и окружность талии у пациентов с СД 2 типа¹¹.

Долгосрочные исследования также подтвердили, что использование ипраглифлозина для лечения СД 2 типа способствовало устойчивому (до 12 месяцев) снижению массы тела, объема висцерального и подкожного жира. Через год терапии ипраглифлозином масса тела уменьшилась на 4,0%, объем висцерального и подкожного жира – на 10,0 и 9,3% соответственно¹².

Известно, что независимо от наличия ожирения повышенный объем эпикардального жира у лиц с СД 2 типа связан с высоким сердечно-сосудистым риском. В этой связи большой интерес представляют результаты краткосрочного исследования, в котором была продемонстрирована способность ипраглифлозина уже через 12 недель уменьшать объем эпикардального жира у пациентов с СД 2 типа¹³.

Продолжая тему влияния ипраглифлозина на метаболические нарушения при СД 2 типа, профессор А.М. Мкртумян отметил, что гипотеза избыточного накопления жира в тканях наиболее широко используется при попытках раскрыть механизмы развития и прогрессирования НАЖБП, которая является распространенным хроническим заболеванием у больных СД 2 типа. При этом основным фактором риска неблагоприятного прогноза при НАЖБП как в отношении печеночных, так и в отношении внепеченочных осложнений, а также общей смерти и смерти от заболевания печени является выраженный

фиброз печени. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании с использованием биопсии для подтверждения диагноза и контроля эффективности проводимой терапии было продемонстрировано, что у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП добавление к стандартной терапии ипраглифлозина способствовало статистически значимому уменьшению массы тела, уровню аланинаминотрансферазы и γ -глутамилтрансферазы и, что особенно важно, предупреждало прогрессирование стеатоза у 86% пациентов с НАЖБП и подтвержденным стеатозом, а также обеспечивало разрешение НАСГ у 67% больных и уменьшение выраженности фиброза печени у 57%¹⁴.

Далее выступающие акцентировали внимание аудитории на кардио- и ренопротективных эффектах ипраглифлозина.

В ряде исследований показано протективное влияние ипраглифлозина на функцию почек у больных СД 2 типа. Результаты наблюдений подтвердили эффективность ипраглифлозина у пациентов СД 2 типа и ХБП. Так, при оценке долгосрочного влияния ипраглифлозина у пациентов с СД 2 типа и нефропатией установлено, что такая терапия не только снижала уровень HbA1c у всех пациентов, включая тех, у кого была нарушена функция почек, но и замедляла темпы снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) в течение 104 недель. Кроме того, ипраглифлозин на 69% уменьшал экскрецию альбумина с мочой у пациентов

⁹ Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143 (21): e984–e1010.

¹⁰ Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18 (1): 5–99.

¹¹ Koshizaka M., Ishikawa K., Ishibashi R., et al. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: a prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study). *Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21 (8): 1990–1995.

¹² Nishio S.I., Sekido T., Ohkubo Y., et al. Long-term effects of ipragliflozin on adipose tissue in Japanese patients with obese type 2 diabetes. *J. Obes. Weight Loss Ther.* 2017; 7: 345.

¹³ Fukuda T., Bouchi R., Terashima M., et al. Ipragliflozin reduces epicardial fat accumulation in non-obese type 2 diabetic patients with visceral obesity: a pilot study. *Diabetes Ther.* 2017; 8 (4): 851–861.

¹⁴ Takahashi H., Kessoku T., Kawanaka M., et al. Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD. *Hepatol. Commun.* 2022; 6 (1): 120–132.



XX Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2024»

с диабетической нефропатией без снижения рСКФ¹⁵.

Профессор А.М. Мкртумян отметил высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе сердечной недостаточности, у лиц с СД 2 типа и их высокую долю в структуре смертности в данной популяции.

Как отметила профессор Н.А. Петунина, связано это с тем, что инсулинорезистентность – ключевое звено патогенеза СД 2 типа – также лежит в основе развития эндотелиальной дисфункции, системного воспаления, висцерального ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии, фибринолиза и дислипидемии. В исследовании EMIT в группе терапии ипраглифлозином отмечалось уменьшение уровня инсулина натощак, повышение уровня адипонектина и снижение уровня лептина, что свидетельствовало о повышении чувствительности тканей к инсулину¹⁶.

В продолжение дискуссии профессор А.М. Мкртумян отметил влияние ипраглифлозина на атерогенные фракции липидов. Так, согласно результатам исследования STELLA-LONG TERM, добавление к терапии СД 2 типа ипраглифлозина ассоциировалось с улучшением основных признаков атерогенной дислипидемии – снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и значимым снижением уровня триглицеридов.

В свою очередь профессор Н.А. Петунина напомнила, что одним из эффектов иНГЛТ-2 является способность снижать АД, которая обусловлена стимуляцией осмодиуреза и натрийуреза. В исследованиях установлено, что ипраглифлозин как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами снижал систолическое АД у больных СД 2 типа⁴.

Подводя итог, профессор Н.А. Петунина подчеркнула, что применение ипраглифлозина при СД 2 типа связано с улучшением различных кардиометаболических факторов риска: снижением уровня HbA1c, массы тела, ИМТ, окружности талии, уровня общего холестерина, ХС-ЛПНП, триглицеридов и повышением уровня ХС-ЛПВП в крови, уменьшением инсулинорезистентности, систолического и диастолического АД, уровня печеночных ферментов и мочевой кислоты.

В последние годы особое внимание уделяется изучению влияния иНГЛТ-2 на конечные сердечно-сосудистые события у пациентов с СД 2 типа, поскольку в нескольких завершенных рандомизированных клинических исследованиях эти препараты продемонстрировали положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы в данной когорте. Профессор Н.А. Петунина представила результаты опубликованного в 2022 г. первого прямого сравнительного исследования сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа, впервые начавших лечение различными иНГЛТ-2. В ретроспективном когортном исследовании были проанализированы медицинские данные 25 315 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (база данных медицинских осмотров и страховых случаев JMDC (Япония))¹⁷. Средний период наблюдения составил 2,2 года. Участники исследования получали терапию эмпаглифлозином (n = 5302), дапаглифлозином (n = 4651), канаглифлозином (n = 4411), ипраглифлозином (n = 5275) и другими иНГЛТ-2 (n = 5646). Конечными точками исследования были оценка риска развития сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, фибрилляции предсердий.

Согласно результатам исследования, риск сердечно-сосудистых событий,

включая развитие сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, фибрилляции предсердий, был аналогичным между отдельными иНГЛТ-2. При этом риск развития сердечной недостаточности при использовании различных иНГЛТ-2 был сопоставимым независимо от уровня HbA1c и возраста пациентов с СД 2 типа¹⁷.

Анализ риска развития сердечно-сосудистых событий при использовании разных иНГЛТ-2 показал снижение на фоне ипраглифлозина риска развития сердечной недостаточности на 8%, инфаркта миокарда на 35%, фибрилляции предсердий на 38% по сравнению с применением эмпаглифлозина, который был выбран в качестве референсного препарата. Таким образом, в данном анализе ипраглифлозин продемонстрировал дополнительные преимущества в отношении снижения риска сердечно-сосудистых исходов по сравнению с эмпаглифлозином.

С 2014 г. ипраглифлозин с успехом используется при лечении СД 2 типа в Японии и Южной Корее.

Ингибитор НГЛТ-2 (препарат Суглат) одобрен Минздравом России для лечения пациентов с СД 2 типа и включен в клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом».

Резюмируя вышесказанное, эксперты пришли к выводу о необходимости многофакторного подхода к лечению СД 2 типа, включающего достижение адекватного контроля углеводного и липидного обмена, целевого АД, а также снижение сердечно-сосудистого риска.

Ингибиторы НГЛТ-2 являются чрезвычайно перспективной группой препаратов при СД 2 типа, применение которых обеспечивает оптимальный гликемический контроль, снижение массы тела, кардиопротективный и ренопротективный эффекты. ⁵

¹⁵ Ito D., Inoue K., Sumita T., et al. Long-term effects of ipragliflozin on diabetic nephropathy and blood pressure in patients with type 2 diabetes: 104-week follow-up of an open-label study. *J. Clin. Med. Res.* 2018; 10 (9): 679–687.

¹⁶ Kashiwagi A., Akiyama N., Shiga T., et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to a sulfonylurea in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results of the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III EMIT study. *Diabetol. Int.* 2015; 6: 125–138.

¹⁷ Suzuki Y., Kaneko H., Okada A., et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT-2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022; 21 (1): 67.



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Департамент
здравоохранения
города Москвы



Федеральное государственное бюджетное учреждение
национальный медицинский исследовательский
центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Национальное Общество
Профилактической кардиологии



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



РНОМТ

ЕЖЕГОДНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2024» И 64-Я СЕССИЯ ФГБУ «НМИЦК ИМ. АК. Е.И. ЧАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ 4–6 ИЮНЯ 2024 ГОДА, МОСКВА



Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2024» и 64-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Конференция состоится 4–6 июня 2024 г. в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А).

На конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID-19 и ее последствий. Участниками конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

Конференция будет проводиться при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов.

Целевая аудитория: кардиологи, терапевты, участковые врачи, врачи общей практики, рентген-эндоваскулярные хирурги, сердечно-сосудистые хирурги, клинические фармакологи, врачи скорой медицинской помощи, врачи по ультразвуковой и функциональной диагностике, врачи-рентгенологи, врачи физической и реабилитационной медицины, врачи по спортивной медицине и лечебной физкультуре, диетологи, психологи. Конференция будет также интересна пульмонологам, неврологам, нефрологам, ревматологам, онкологам, психиатрам, эндокринологам, гериатрам, эпидемиологам, организаторам здравоохранения.

Часть мероприятий конференции будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Ожидаемое число участников в очном и заочном форматах более 7000 специалистов.

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp

(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Реклама

Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта¹

КСЕЛЕВИЯ® (ситаглиптин) Противопоказания. Гиперчувствительность к ситаглиптину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата; беременность, период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; возраст до 18 лет. **С осторожностью.** Нарушение функции почек, панкреатит. **Особые указания.** В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Кселевия®; для снижения риска развития инсулин- или сульфонилиндуцированной гипогликемии при применении ситаглиптина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины дозу инсулина или производного сульфонилмочевины следует уменьшить; если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Кселевия®, оценить другие возможные причины развития нежелательной реакции и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета; пожилые пациенты чаще склонны к развитию нарушения функции почек, соответственно, как и в других возрастных группах, необходима коррекция дозы у пациентов с выраженным нарушением функции почек, при этом отсутствие риска на таблетке препарата Кселевия® и отсутствие дозировок 25 мг и 50 мг не позволяют обеспечить режим дозирования Кселевия® у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени; в случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Кселевия® и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения. **Побочное действие.** Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемию регистрировали при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевинной (4,7%-13,8%) и инсулином (9,6%). В монотерапии и при пострегистрационном наблюдении отмечались следующие нежелательные явления: редко – тромбоцитопения; часто – гипогликемия, головная боль, нечасто – головокружение, запор, кожный зуд; частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактика, интерстициальное заболевание легких, рвота, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в спине, артропатия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Также независимо от наличия связи с приемом ситаглиптина как минимум у 5% и более пациентов, получавших ситаглиптин, развивались инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит; нежелательные явления, развивавшиеся менее чем у 5%, но частота которых была более чем на 0,5% выше в группах ситаглиптина по сравнению с контрольной группой: остеоартроз и боль в конечностях. В исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других антидиабетических препаратов чаще, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптином, развивались: гипогликемия, грипп, тошнота и рвота, вздутие живота, запор, периферические отеки, сонливость и диарея, сухость во рту. **Показания.** Препарат показан для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: в монотерапии, как дополнение к диете и физическим нагрузкам; в комбинации с метформином в качестве стартовой терапии; в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины, агонистами PPAR-γ, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю; в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины или в комбинации с метформином и агонистами PPAR-γ, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с терапией двумя из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю; в качестве дополнения к инсулину (с или без метформина) в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. Реклама

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания «Берлин-Хеми / Менарини» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456. Дата последнего утверждения/пересмотра: 18.06.2024. Информация для специалистов здравоохранения.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

000 «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123112, Москва,
Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 http://www.berlin-chemie.ru

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста,
сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com



L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия



В разных дозах без лактозы!*



RU-LTh-05-2023-v1-print Обновлено: июнь 2023

Краткая информация по медицинскому применению препаратов L-Тироксин 50/75/100/125/150 Берлин-Хеми. Показания: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния антиреидными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Режим дозирования:** суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, клинического состояния пациента и данных лабораторного обследования. Суточную дозу левотироксина натрия принимают внутрь утром натощак, по крайней мере за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяют в суточной дозе 1,6-1,8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу левотироксина натрия дают в один прием за 30 минут до первого кормления. Таблетку растворяют в воде (10-15 мл) до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата и дают запивать дополнительно небольшим количеством жидкости (5-10 мл). У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз – 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени – на 12,5 мкг каждые 2 недели, и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе левотироксин натрия применяют в комплексной терапии с антиреидными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. Таблетку можно разделить на две равные части. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левотироксину натрия и/или любому из вспомогательных веществ препарата; нелеченный тиреотоксикоз; нелеченная недостаточность надпочечников; нелеченная гипопитуитарная недостаточность; применение в период беременности в комбинации с антиреидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии; при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы), у пациентов с предрасположенностью к психотическим реакциям. **Побочные действия:** при правильном применении препаратов L-Тироксин Берлин-Хеми под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека. **Условия отпуска:** по рецепту.

* Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов L-Тироксин 50 Берлин-Хеми П N008963-100423, L-Тироксин 75 Берлин-Хеми ЛСР-001294/08-100523, L-Тироксин 100 Берлин-Хеми П N008964-160523, L-Тироксин 125 Берлин-Хеми ЛСР-001807/08-100523, L-Тироксин 150 Берлин-Хеми ЛСР-001484/08-150523.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини"
123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ "Башня на Набережной", блок Б.
Тел.:(495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>
Информация для специалистов здравоохранения.
Реклама