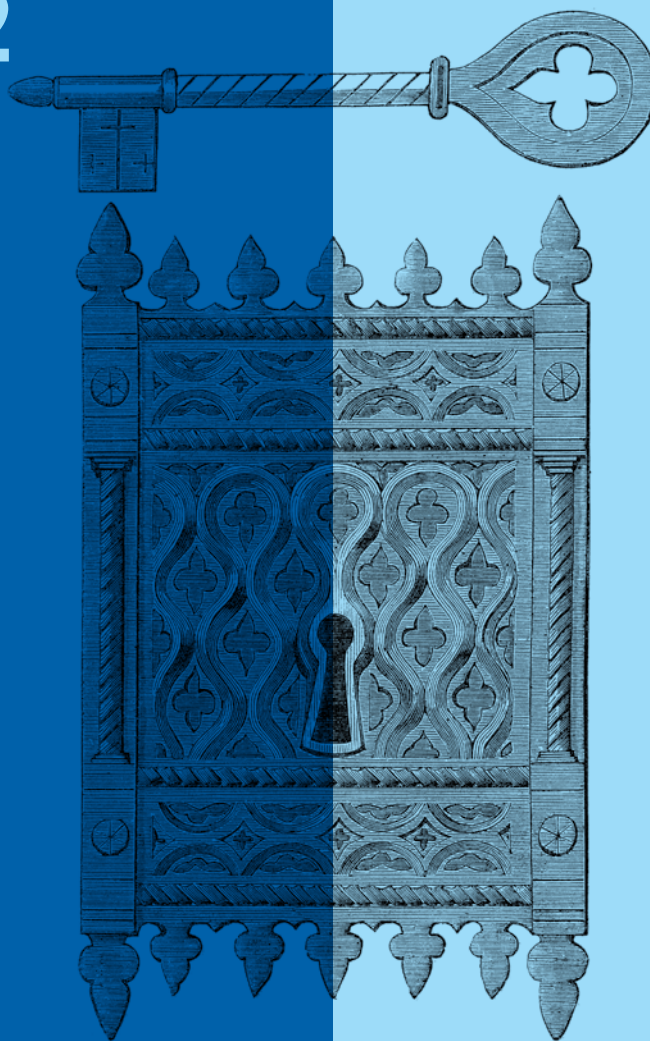


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 41 ТОМ 18
2022

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 6

Эффективность
ситаглиптина
в улучшении
долгосрочного
прогноза
при сахарном диабете
2 типа

12

Влияние бисфосфонатов
на остеопороз
и кальциноз сосудов
у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа

24

Эндокринные
иммуноопосредованные
нежелательные явления
на фоне применения
ингибиторов иммунных
контрольных точек

38



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-липовой) 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, расстройства 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. Инструкции 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



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 41.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 41.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-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)
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)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, 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, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
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, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, 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. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, 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, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, 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, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, 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

Клинические исследования

И.А. САДУЛАЕВА, Л.Ф. ХАЛИКОВА, Е.Г. МЕДВЕДЕВА,
Е.Н. ЮЩУК, А.М. МКРТУМЯН, А.М. ХУЧИНАЕВА
Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции
с контролем артериального давления
при артериальной гипертензии у пациентов с ожирением 6

Клиническая эффективность

И.В. МИСНИКОВА
Перспективы терапии ингибиторами дипептидилпептидазы 4:
ситаглиптин – эффективный выбор для благоприятного
долгосрочного прогноза 12

Лекции для врачей

Е.В. БИРЮКОВА, Ю.А. ШИШКОВА, М.В. ШИНКИН
Практика сахароснижающей фармакотерапии:
выбор оптимальной фиксированной комбинации 16

Е.В. ДОСКИНА, Е.С. ИЛЬИНА
Остеопороз и кальциноз сосудов у больных
сахарным диабетом 2 типа 24

С.В. ПОДАЧИНА, И.В. СОЛОВЬЕВА
Тиреоидные гормоны и гипотиреоз 32

А.М. МКРТУМЯН, Г.П. ГЕНС, А.А. КОЖЕВНИКОВ
Распространенность, возможные механизмы развития
и предикторы эндокринных иммуноопосредованных
нежелательных явлений 38

Медицинский форум

Клинические маски диабетической невропатии 46

Contents

Clinical Studies

I.A. SADULAEVA, L.F. KHALIKOVA, E.G. MEDVEDEVA,
E.N. YUSHCHUK, A.M. MKRTUMYAN, A.M. KHUCHINAEVA
Relationship of Markers
of Endothelial Dysfunction
with Arterial Hypertension and Obesity

Clinical Efficacy

I.V. MISNIKOVA
Prospects of Therapy with Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors:
Sitagliptin is an Effective Choice for a Favorable
Long-Term Prognosis

Clinical Lectures

Ye.V. BIRYUKOVA, Yu.A. SHISHKOVA, M.V. SHINKIN
The Practice of Hypoglycemic Pharmacotherapy:
Selection of the Optimal Fixed Combination

Ye.V. DOSKINA, Ye.S. ILINA
Osteoporosis and Vascular Calcification in Patients
with Type 2 Diabetes Mellitus

S.V. PODACHINA, I.V. SOLOVYOVA
Thyroid Hormones and Hypothyroidism

A.M. MKRTUMYAN, G.P. GUENS, A.A. KOZHEVNIKOV
Prevalence, Possible Mechanisms of Development
and Predictors of Endocrine Immune-Related
Adverse Events

Medical Forum

Clinical Masks of Diabetic Neuropathy

ОЧНЫЙ ФОРМАТ

ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

08-10 февраля
2023 года



БЦ «Центр международной торговли» (Краснопресненская наб., д. 12, подъезд 4)

На конференцию приглашаются неврологи, терапевты, ревматологи, ортопеды, психологи, психиатры, хирурги, нутрициологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи, урологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением неврологических расстройств.

**УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ.
ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ НА МЕРОПРИЯТИЕ
И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ССЫЛКЕ:**

<https://interneuro.ru/events/veynovskie-chteniya-2023/>



Темы и направления конференции:

- Превентивная персонализированная неврология
- Ранняя диагностика и предотвращение нейродегенеративных заболеваний
- Неврология детского, среднего и пожилого возраста. Гендерная неврология
- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения
- Рассеянный склероз. Эпилепсия. Когнитивные нарушения. Деменция. БАС. Головокружение
- Болезнь Паркинсона и другие расстройства движений
- Спинальная мышечная атрофия, другие нервно-мышечные заболевания
- Полинейропатии и другие заболевания периферической нервной системы
- Нейроинфекции. Нервные болезни и COVID-19
- Редкие генетические заболевания. Болезнь Фабри. Болезнь Помпе
- Междисциплинарная неврология. Нейроревматология
- Нейрохирургия. Взаимодействие неврологов и нейрохирургов
- Нейрореабилитация. Взаимодействие неврологов и специалистов функциональной реабилитационной медицины
- Взаимодействие неврологов и психиатров, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, ревматологов, акушеров, гинекологов и других специалистов
- Функциональные расстройства в неврологической практике
- Болевые синдромы в неврологической и общей врачебной практике
- Нейронутрициология. Нутриенты, микроэлементы и нервные болезни. Нутритивная поддержка. Микробиота и болезни нервной системы
- Нейропсихиатрия. Стресс и болезни нервной системы. Вегетативные нарушения. Тревога. Депрессия. Нарушения сна и бодрствования
- Фармакотерапия нервных болезней. Фармакогенетика
- Нелекарственные методы профилактики и лечения нервных болезней. Психотерапия болезней нервной системы. Арт-терапия и болезни мозга
- Инновационные технологии для диагностики и лечения нервных болезней



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

² Городская
клиническая
больница
им. С.П. Боткина,
Москва

Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции с контролем артериального давления при артериальной гипертензии у пациентов с ожирением

И.А. Садулаева, к.м.н., проф.¹, Л.Ф. Халикова¹, Е.Г. Медведева¹,
Е.Н. Ющук, д.м.н., проф.¹, А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.¹, А.М. Хучинаева²

Адрес для переписки: Ирина Ахмедхановна Садулаева, sadvas@mail.ru

Для цитирования: Садулаева И.А., Халикова Л.Ф., Медведева Е.Г. и др. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции с контролем артериального давления при артериальной гипертензии у пациентов с ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (41): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-41-6-11

Эндотелий – самый большой эндокринный орган в организме и важнейший регулятор сосудистого тонуса. В настоящее время установлено, что эндотелий регулирует такие процессы, как адгезия лейкоцитов (адгезионная регуляция), тромбообразование (гемостатическая регуляция), ангиогенез (ангиогенная регуляция). При эндотелиальной дисфункции нарушается сосудистый гомеостаз и развивается гипертензия, происходят атеросклеротические и тромботические изменения в сосудах, что приводит к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям.

Цель – изучить связь эндотелиальной дисфункции с контролем артериальной гипертензии.

Материал и методы. В исследование было включено 79 пациентов с артериальной гипертензией первой – третьей степени.

Протокол предполагал проведение общего клинического обследования, а также обследования с помощью дополнительных лабораторных и инструментальных методов при включении больных в исследование и через 36 недель.

У всех участников исследования определяли уровень эндотелина 1 и нитрата в сыворотке крови.

Результаты. Повышенный уровень эндотелина 1 прямо коррелировал с возрастом, повышением артериального давления, наличием сахарного диабета 2 типа в анамнезе, скоростью пульсовой волны. В группе с изначально высоким уровнем эндотелина 1 через 36 недель лечения статистически значимо увеличились значения оксида азота и нитрата, что может свидетельствовать о регрессе эндотелиальной дисфункции.

Заключение. Повышение концентрации эндотелина 1 ассоциировалось с повышением артериального давления, наличием сахарного диабета 2 типа и эндотелиальной дисфункцией, что в свою очередь обуславливает более высокий сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, эндотелиальная дисфункция, нитрат, эндотелин 1, сердечно-сосудистый риск

Введение

Эндотелий – самый большой в организме эндокринный орган весом около 1,8 кг. Он представлен пластом специализированных клеток, выстилающих изнутри сосуда, со сложнейшими биохимическими

функциями. Эндотелий выполняет иммунную, вазоконстрикторную и вазодилаторную функции. Эндотелий синтезирует белки и низкомолекулярные вещества, важные для контроля свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса, артериального давле-



ния, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца.

Вещества эндотелиального происхождения делятся на факторы, постоянно образующиеся в эндотелии (оксид азота (NO), простациклин), накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор пламиногена), а также вещества, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин 1 (ЭТ-1), ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1).

В настоящее время развитие артериальной гипертензии (АГ) связывают с ранним формированием вазотонической эндотелиальной дисфункции (ЭД) [1], которая проявляется изменением соотношения между субстанциями с вазодилатирующими и констрикторными свойствами, синтезируемыми эндотелиоцитами. Среди данных субстанций важная роль отводится эндотелий-релаксирующему фактору – NO и мощному вазоконстриктору – ЭТ-1. Снижение уровня активного NO и его биодоступности способствует повышению жесткости артерий и развитию изолированной систолической АГ, так как NO способствует вазодилатации и контролирует базальное артериальное давление (АД). Поврежденный эндотелий продуцирует большое количество ЭТ-1, что приводит к снижению ударного объема сердца, увеличению сосудистого сопротивления на 50% в большом круге кровообращения и на 130% в малом за счет значительных изменений системной гемодинамики [2].

Подтверждена роль недостаточного образования NO в дисфункции эндотелия и патогенезе атеросклероза, АГ, инфаркта миокарда, сахарного диабета (СД) 2 типа и метаболического синдрома. Недостаточность эндогенного NO также является значимым прогностическим фактором прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3].

Как следствие, терапия ЭД должна быть направлена на устранение парадоксальной вазоконстрикции с помощью повышения доступности NO в стенке сосудов и факторов, приводящих к развитию ССЗ [4]. Измерение функции эндотелия – инструмент, который позволяет выявить заболевание на ранней стадии, а также наличие сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и сопутствующими заболеваниями.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стало изучение связи эндотелиальной дисфункции с контролем артериальной гипертензии.

Материал и методы

В исследование было включено 79 амбулаторных пациентов с АГ, из них 34 (50%) с АГ первой степени, 28 (41%) с АГ второй степени, 6 (9%) с АГ третьей степени.

Всем пациентам проводили развернутое клиническое обследование с использованием дополнительных лабораторно-инструментальных методов при включении в исследование (исходно), через 4, 16 и 36 недель.

Среди обследованных 6 (9%) ранее не получали лечения. Остальные пациенты на регулярной основе принимали антигипертензивные препараты, назначенные амбулаторно. Так, 47 (69%) пациентов использовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с различными препаратами, 26 (22%) – β-блокаторы или антагонисты кальция с диуретиками. В период наблюдения при необходимости дозы препаратов корректировались с учетом цифр АД.

Средний возраст пациентов – $53,0 \pm 9,7$ года.

Длительность АГ в среднем составила десять лет.

Из включенных в исследование пациентов курили 28 (35%), имели нарушение толерантности к углеводам (НТкУ) – 41 (52%), СД 2 типа – 13 (17%), гиперхолестеринемию – 56 (71%), гиподинамию – 35 (44%). Ожирение было выявлено у 59 пациентов: первой степени – у 29 (50%), второй степени – у 18 (31%), третьей степени – у 12 (19%). Данные результаты нами были опубликованы ранее [5].

Как было отмечено ранее, помимо стандартных методов обследования использовали дополнительные лабораторные и инструментальные методы, в частности иммуноферментный анализ (ELISA) на диагностических наборах ENDOTHELIN 1–21 (Bimeda, Австрия), Total NO/Nitrite/Nitrate (R&D Systems, США) в лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России для определения уровней ЭТ-1, а также общего и эндогенного NO и нитрата сыворотки крови, суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием комплекса 24-hour Ambulatory Blood Pressure (PHILIPS, США), измерение скорости пульсовой волны (СПВ) с использованием прибора Pulse Trace PWV (Micro Medical, Великобритания).

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). В зависимости от распределения величин рассчитывали средние значения (m), их стандартные отклонения (SD) (при нормальном распределении), медиану (M) и 25%-ный и 75%-ный процентиля (в случае отклонения распределения от нормального). Для качественных данных рассчитывали частоту в процентах. При нормальном распределении признаков в группах достоверность их различий оценивали по t -критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок. С целью сравнения непараметрических данных использовали критерии Манна – Уитни (U -критерий) и Уилкоксона (W -критерий). Стандартный метод анализа таблиц сопряженности (χ^2 по Пирсону) с поправкой Йетса применяли для анализа распределения дискретных признаков в различных группах.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для выявления факторов риска, которые могут быть ассоциированы с повышением уровня ЭТ-1, пациенты были разделены на две группы: группу с нормальным уровнем ЭТ-1 ($\leq 0,26$ фмоль/мл) ($n = 18$), группу с повышенным уровнем ЭТ-1 (по группе в среднем $0,62$ ($0,4-1,5$) фмоль/мл) ($n = 61$).

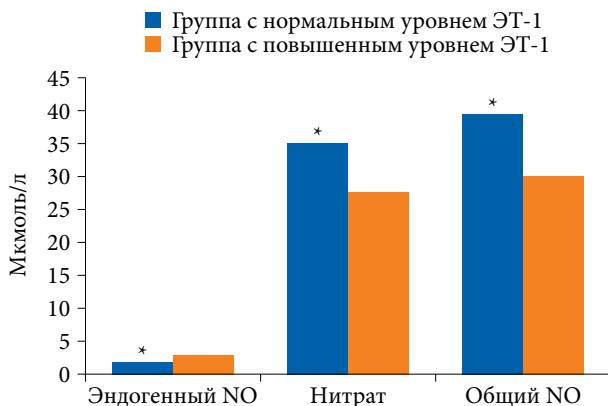


Таблица 1. Общая характеристика пациентов в зависимости от уровня ЭТ-1 при включении в исследование

Показатель	Группа с нормальным уровнем ЭТ-1 (n = 18)	Группа с повышенным уровнем ЭТ-1 (n = 61)	p
Пол, абс. (%):			
■ муж.	11 (61)	23 (39)	0,25
■ жен.	7 (39)	38 (61)	0,22
Возраст, лет	48 (40–57)	53 (49–59)*	0,04
Масса тела, кг	97,5 (87,0–115,0)	94,0 (84,0–106,0)	0,23
ИМТ, кг/м ²	34,5 (31,0–37,0)	32,0 (30,0–36,0)	0,29
Окружность талии, см	104,5 (98,0–115,0)	104,0 (94,0–115,0)	0,41
Ожирение, абс. (%)	16 (89)	45 (74)	0,21
Длительность АГ, лет	8,5 (3,0–15,0)	10,0 (4,0–15,0)	0,65
Среднесуточное систолическое АД, мм рт. ст.	133 (126–142)	137 (127–143)	0,81
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт. ст.	79,5 (73,0–85,0)	79,0 (75,0–85,0)	0,88
НТКУ, абс. (%)	12 (67)	29 (48)	0,27
Длительность НТКУ, лет	1 (1–2)	2 (1–3)	0,07
СД 2 типа, абс. (%)	3 (17)	10 (16)	0,98
Длительность СД 2 типа, лет	5 (1–10)	4 (3–7)	0,77
Глюкоза, ммоль/л	6,1 (5,6–6,8)	5,9 (5,3–6,3)	0,81
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 (4,6–6,0)	5,6 (5,0–6,1)	0,17
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,05–1,71)	1,3 (1,1–1,5)	0,18
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,0–3,8)	3,5 (2,9–4,0)*	0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,30 (0,96–1,71)	1,5 (1,2–2,0)	0,28
СПВ, м/с	7,8 (5,7–8,8)	8,4 (6,3–12,3)*	0,04

* p < 0,05 при сравнении между группами.

Примечание. ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.



* p < 0,05 при сравнении между группами.

Рис. 1. Зависимость между уровнями нитрата, NO и ЭТ-1 на момент включения в исследование

Таблица 2. Зависимость между уровнями нитрата, NO и ЭТ-1 через 36 недель

Показатель	Группа с нормальным уровнем ЭТ-1, Δ (n = 18)	Группа с повышенным уровнем ЭТ-1, Δ (n = 61)
Общий NO, мкмоль/л	5,0	-2,7*
Нитрат, мкмоль/л	3,7	-1,85*
Эндогенный NO, мкмоль/л	0,37	0,4

* p < 0,05 при сравнении между группами.

Примечание. Δ – разница между исходным значением и через 36 недель.

Группы были сопоставимы по полу, массе тела, наличию ожирения, средним цифрам суточного АД (табл. 1).

Повышенный уровень ЭТ-1 статистически значимо был связан с возрастом, уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), СПВ. Это согласуется с мнением о том, что ЭД при АГ может быть следствием длительного воздействия высокого АД на стенки сосудов.

Оценка связи уровня NO с повышенным уровнем ЭТ-1 представлена на рис. 1.

На момент включения пациентов в исследование отмечена статистически значимая прямая зависимость показателей нитрата и NO и обратная зависимость от показателей эндогенного NO и ЭТ-1. Это можно объяснить снижением продукции NO и нитрата, а также биодоступности эндогенного NO при ЭД.

Через 36 недель статистически значимо увеличились концентрации нитрата и общего NO в группе с повышенным ЭТ-1 (табл. 2), что может указывать на регресс ЭД за счет проведения более интенсивной терапии в этой группе и стабилизации цифр АД.

Следующим шагом в нашей работе стала оценка зависимости уровня ЭТ-1 от эффективности контроля АД у всех участников исследования.

У 24 (30,4%) пациентов при включении в исследование наблюдалось контролируемое АД (КАД). Так, среднесуточные цифры по данным СМАД составили ≤ 130/85 мм рт. ст. У 55 (69,6%) пациентов зафиксировано неэффективно контролируемое АД (НАД). Среднесуточные цифры по данным СМАД у них превышали 130/85 мм рт. ст.



Так, исходно в группе с НАД уровень ЭТ-1 был выше (рис. 2), что указывает на его чувствительность к нестабильности АД. В свою очередь это подтверждает большую выраженность ЭД у этих пациентов. В динамике отмечалась тенденция к повышению ЭТ-1 в обеих группах (см. рис. 2), что, видимо, обусловлено длительным анамнезом АГ и негативным ее воздействием на сосудистую стенку.

Далее мы оценили зависимость других показателей ЭД, таких как общий и эндогенный NO, нитрат, от контроля АД (рис. 3). Проанализировав полученные данные, мы установили, что исходно в группе с НАД уровни общего NO и нитрата были ниже, а уровень эндогенного NO выше, что указывает на снижение способности сосудов к дилатации, усиление вазоконстрикции и большую выраженность ЭД.

Через 36 недель наблюдения уровень нитрата значительно снизился в группе с НАД (рис. 4). Это может указывать на отрицательный вклад нестабильности АД в развитии ЭД, а также на то, что даже после стабилизации АД организму требуется больше времени для восстановления компенсаторных механизмов.

Мы также сравнили показатели маркеров ЭД у пациентов с ожирением и без него вне зависимости от цифр АД (рис. 5).

При сравнении групп значимого вклада ожирения в изменение показателей ЭД не установлено. Не было выявлено также зависимости маркеров ЭД от степени ожирения. Такой результат может быть связан с ограничениями исследования, а возможно, и с парадоксом ожирения, так как пациенты с ожирением физически были более активны.

Для уточнения вклада СД 2 типа в развитие ЭД пациенты были разделены на две группы: группа с СД 2 типа и группа без СД 2 типа.

Как видно на рисунке 6, у пациентов с СД 2 типа статистически значимо были более низкие показатели нитрата и общего NO, что указывает на большую выраженность ЭД.

Через 36 недель наблюдения и коррекции антигипертензивной терапии у исследуемых пациентов в группе с СД 2 типа отмечалось увеличение показателей общего NO, нитрата и снижение показателей эндогенного NO и ЭТ-1 (рис. 7). Это можно объяснить регрессом ЭД на фоне проводимой терапии и снижения глюкозы с 7,2 до 6,5 ммоль/л в среднем.

Таким образом, повышение уровня ЭТ-1, снижение уровней общего NO и нитрата могут свидетельствовать о наличии ЭД, СД 2 типа, длительном течении АГ и нестабильности цифр АД.

Обсуждение результатов

Согласно данным литературы, нарушение функции эндотелия может быть как причиной, так и следствием АГ [6].

С дисфункцией эндотелия сосудов также связан СД 2 типа, при этом уже на ранней стадии [7]. Вариабельность уровня глюкозы признана важным фактором развития ССЗ у пациентов с СД 2 типа. Высокий уровень глюкозы вызывает дисфункцию эндотелия и уси-

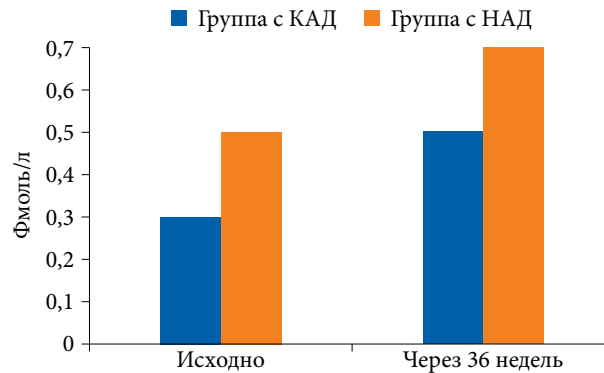


Рис. 2. Динамика ЭТ-1 в группах с контролируемым и неконтролируемым артериальным давлением

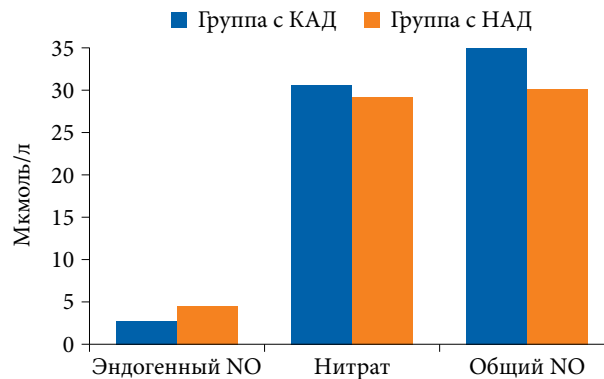
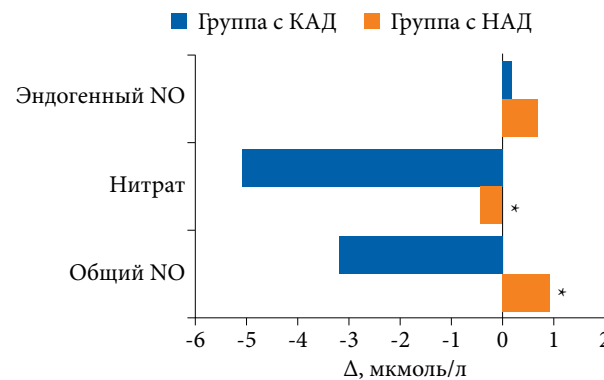


Рис. 3. Уровни нитрата и NO в группах с контролируемым и неконтролируемым артериальным давлением на момент включения в исследование



* $p < 0,05$ при сравнении между группами.

Рис. 4. Динамика показателей нитрата и NO в группах с контролируемым и неконтролируемым артериальным давлением через 36 недель

ление оксидативного стресса. В свою очередь снижение уровня NO ассоциируется с развитием гиперлипидемии, СД 2 типа и факторами сердечно-сосудистого риска [8]. В результате проведенного анализа данных нами было установлено, что наиболее чувствительным признаком ЭД является наличие СД 2 типа в анамнезе.

Наши данные коррелируют с результатами исследования А.А. Тарасова и соавт. [9]. В частности, было показано, что увеличение уровня циркулирующих маркеров ЭД связано с наличием бессимптомного

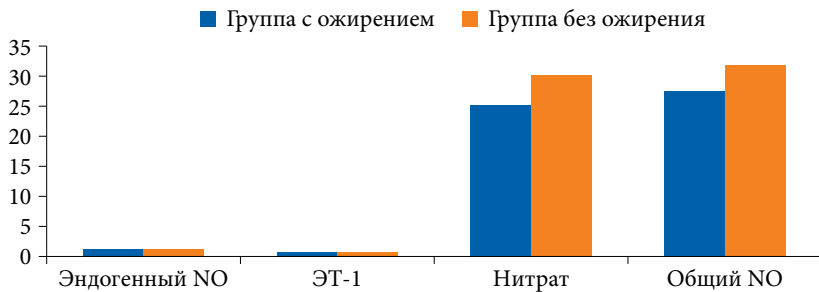
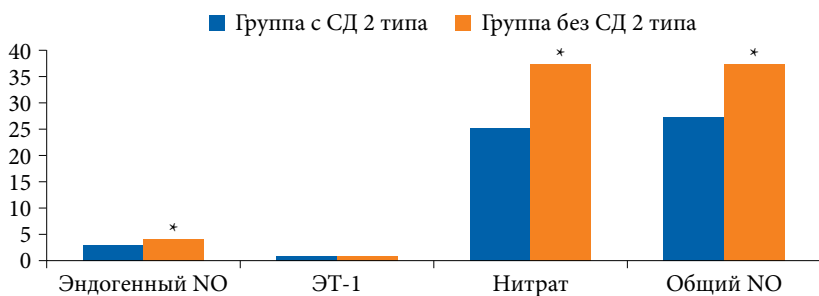
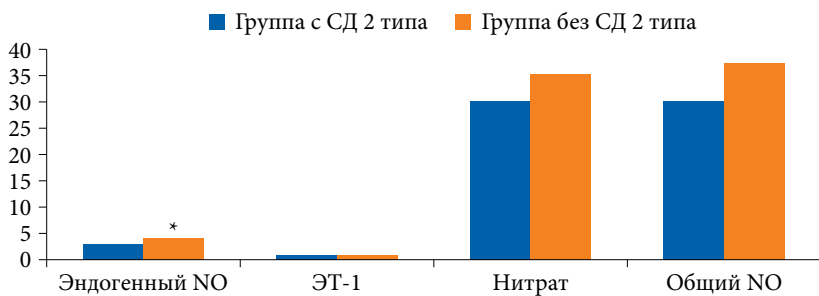


Рис. 5. Зависимость уровня маркеров эндотелиальной дисфункции от наличия или отсутствия ожирения на момент включения в исследование



* $p < 0,05$ при сравнении между группами.

Рис. 6. Зависимость уровня маркеров эндотелиальной дисфункции от наличия или отсутствия СД 2 типа на момент включения в исследование



* $p < 0,05$ при сравнении между группами.

Рис. 7. Показатели маркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа через 36 недель

атеросклероза, ишемической болезни сердца и СД 2 типа. При этом повышение маркеров ЭД в большей степени было выражено при манифестном коронарном атеросклерозе, а СД 2 типа сопровождался более тяжелым протромботическим состоянием сосудистой стенки. Эти данные в свою очередь ассоциировались с возрастанием вероятности летального исхода от ССЗ в течение трех лет.

Зависимость концентрации нитрата от СД 2 типа была описана в работе F.S. Sorrentino и соавт. [10]. Так, у больных с СД 2 типа были выявлены более выраженные изменения со стороны функции эндотелия, что выражалось в достоверном повышении концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови и снижении содержания NO [10].

В нашем исследовании были получены аналогичные результаты.

В группе с СД 2 типа показатели нитрата и общего NO были статистически значимо ниже, что указывает на большую выраженность ЭД в данной популяции. В работе Н.В. Блиновой и соавт. также была установлена связь вазоактивных медиаторов с показателями углеводного обмена и СМАД [11].

При оценке ЭД у пациентов с ожирением мы не получили статистически значимых данных в пользу связи этих состояний. В 2017 г. объяснение данного феномена было дано в работе А. Berezin и соавт. [12]. Исследователи установили, что количество эндотелиальных клеток-предшественников было выше у пациентов с тяжелым ожирением, чем у лиц с нормальным весом. Следовательно, увеличение этих клеток может частично объяснять сохранение сосудистой функции у пациентов с тяжелым ожирением. Хотя эндотелиальные клетки-предшественники непосредственно связаны с эндотелиальной функцией, их клиническое и патофизиологическое значение до сих пор неясно и требует дополнительных исследований [12].

В другом исследовании было показано, что у лиц с более высоким индексом массы тела (ИМТ) может быть более хорошая физическая форма, меньшая степень инсулинорезистентности, лучше липидный профиль и, следовательно, более низкая смертность. Пациенты с нормальным ИМТ и неблагоприятным метаболическим профилем могут иметь более высокий риск смерти. Парадокс ожирения отражает отсутствие понимания сложной его патофизиологии и связи с ССЗ [13].

В нашем исследовании отсутствие связи ожирения и ЭД можно объяснить более высокой физической активностью пациентов с ожирением по сравнению с лицами без ожирения.

В работе Н.Т. Ватутина и соавт. отмечено, что в популяции спонтанно гипертензивных крыс расслабленные аорты и брыжеечных артерий при воздействии ацетилхолина нарушалось только у взрослых особей, но не у молодых. Это наблюдение свидетельствует о том, что ЭД является следствием повышенной гемодинамической нагрузки и напряжения сдвига в условиях длительно повышенного АД [14].

У наших пациентов была выявлена статистически значимая связь ЭД с НАД. Поэтому снижение АД может способствовать восстановлению функции эндотелия.

Изменение функции эндотелия у пациентов с АГ можно определить даже на догипертонической стадии, биомаркеры ЭД можно рассматривать и как ранние диагностические, и как прогностические критерии АГ [14].

Заключение

Показатели ЭТ-1, общего NO и нитрата целесообразно исследовать при подозрении на наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов с неконтролируемым артериальным давлением, сахарным диабетом 2 типа для выявления более высокого сердечно-сосудистого риска, что в дальнейшем позволит подобрать более эффективную терапию. 🌐



Литература

1. Arcêncio L., Evora P.R.B. The lack of clinical applications would be the cause of low interest in an endothelial dysfunction classification. *Arq. Bras. Cardiol.* 2017; 108 (2): 97–99.
2. Jarrete A.P., Zanesco A., Delbin M.A. Assessment of endothelial function by flow-mediated dilation in diabetic patients. *Motriz. Rio Claro.* 2016; 22 (1): 3–11.
3. Daiber A., Xia N., Steven S., et al. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (1): 187.
4. Садыкова Д.И., Сергеева Е.В., Афлятумова Г.Н. Вазоактивные медиаторы эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015; 5: 193–197.
5. Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Ющук Е.Н. и др. Ретинол-связывающий белок как маркер сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23 (4): 14–18.
6. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23 (12): 143–228.
7. Goshima Y., Okada Y., Torimoto K., et al. Changes in endothelial function during educational hospitalization and the contributor to improvement of endothelial function in type 2 diabetes mellitus. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 15384.
8. Cosenso-Martin L.N., Takaoka L.Y., Vilela-Martin J.F. Randomized study comparing vildagliptin vs glibenclamide on glucose variability and endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020; 13: 3221–3229.
9. Тарасов А.А., Резникова Е.А., Давыдов С.И. и др. Клиническое и прогностическое значение маркеров эндотелиальной дисфункции при атеросклероз-ассоциированных сосудистых поражениях. *Медицинский алфавит.* 2016; 30 (3): 5–11.
10. Sorrentino F.S., Matteini S., Bonifazzi C., et al. Diabetic retinopathy and endothelin system: microangiopathy versus endothelial dysfunction. *Eye (Lond).* 2018; 32 (7): 1157–1163.
11. Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Пациенты высокого риска или условно здоровые: недиагностированный метаболический синдром. *Системные гипертензии.* 2016; 13 (4): 60–65.
12. Berezin A., Kremzer A., Berezina T., et al. Circulating apoptotic endothelial cell-derived microparticles are predicted metabolically unhealthy obesity. *Biomed. Res. Ther.* 2017; 4 (1): 1110–1128.
13. Goyal A., Nimmakayala K.R., Zonszein J. Is there a paradox in obesity? *Cardiol. Rev.* 2014; 22 (4): 163–170.
14. Ватугин Н.Т., Склянная Е.В. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска развития артериальной гипертензии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2017; 32 (4): 23–27.

Relationship of Markers of Endothelial Dysfunction with Arterial Hypertension and Obesity

I.A. Sadulaeva, PhD, Prof.¹, L.F. Khalikova¹, E.G. Medvedeva¹, E.N. Yushchuk, MD, PhD, Prof.¹, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.¹, A.M. Khuchinaeva²

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

² S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

Contact person: Irina A. Sadulaeva, sadvas@mail.ru

The endothelium is the biggest endocrine organ of the body and the most important regulator of vascular tone. Currently, it has been established endothelium participation in such processes as regulation of leukocyte adhesion (adhesive function), thrombus formation (hemostatic function) and angiogenesis (angiogenic function). In the presence of endothelial dysfunction, vascular homeostasis begins to be disturbed, hypertension develops, atherosclerotic and thrombotic changes in the vessels appear, which leads to adverse cardiovascular events.

Aim – to investigate the relationship between markers of endothelial dysfunction and arterial hypertension.

Material and methods. The study included 79 patients with arterial hypertension 1–3 grade.

In accordance with the design of the study, a general clinical, laboratory and instrumental examination of patients were performed at the time of inclusion and after 36 weeks. All patients were assessed for endothelin 1 levels and serum nitrate concentrations.

Results. Elevated endothelin-1 levels were directly related to age, blood pressure, a history of type 2 diabetes and pulse wave velocity.

During the 36 weeks of treatment, the values of nitric oxide and nitrate increased significantly in the group with initially elevated endothelin 1, which may indicate a regression of endothelial dysfunction in this group.

Conclusion. Increased endothelin-1 levels were associated with increased blood pressure, type 2 diabetes and endothelial dysfunction, which in turn was associated with a higher cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, obesity, endothelial dysfunction, nitrates, endothelin 1, cardiovascular risk



Перспективы терапии ингибиторами дипептидилпептидазы 4: ситаглиптин – эффективный выбор для благоприятного долгосрочного прогноза

И.В. Мисникова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Инна Владимировна Мисникова, inna-misnikova@mail.ru

Для цитирования: Мисникова И.В. Перспективы терапии ингибиторами дипептидилпептидазы 4: ситаглиптин – эффективный выбор для благоприятного долгосрочного прогноза. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (41): 12–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-41-12-15

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) широко используются для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа, так как обладают хорошим профилем безопасности без увеличения массы тела или риска гипогликемий. Наряду с гипогликемизирующим действием препараты этой группы имеют целый спектр плейотропных эффектов, что, в частности, позволяет благоприятно влиять на функцию эндотелия. Кселевия – препарат из группы ингибиторов ДПП-4, действующим веществом которого является ситаглиптин. Он может быть назначен на разных этапах терапии СД 2 типа – на старте терапии в дебюте заболевания и при ее оптимизации уже на продвинутых стадиях, в том числе в комбинации с препаратами инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, плейотропное действие, приоритетные группы назначения

Выбор сахароснижающего препарата для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа оказывает мощное воздействие на течение заболевания, развитие поздних осложнений и качество жизни пациентов. Оценка места препарата в структуре терапии позволяет выявить его преимущества у разных групп пациентов и таким образом повысить эффективность и безопасность проводимого лечения. В последние годы в терапии СД 2 типа активно стали использовать новые сахароснижающие препараты, в том числе ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4).

Особенности действия ингибиторов ДПП-4 и причина повышенного интереса к этому классу препаратов со стороны врачей

В настоящее время ингибиторы ДПП-4 широко используются для лечения СД 2 типа, так как обладают хорошим профилем безопасности, в частно-

сти не увеличивают массу тела или риск гипогликемий.

Ингибиторы ДПП-4 являются селективными ингибиторами ключевого фермента, регулирующего деградацию двух основных инкретинов: глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (ГИП).

Инкретины обеспечивают около 50% секреции инсулина, которая происходит в течение нескольких минут после еды. Основное их действие связано с глюкозозависимой стимуляцией секреции инсулина. При этом ГПП-1 также подавляет высвобождение глюкагона.

ГПП-1 и ГИП принадлежат к одному и тому же семейству пептидов глюкагона и имеют общие аминокислотные характеристики.

ГПП-1 – гормон с большим фармакологическим потенциалом. К многочисленным метаболическим эффектам ГПП-1 можно отнести глюкозозависи-



мую стимуляцию секреции инсулина, замедление опорожнения желудка, снижение аппетита, увеличение натрийуреза и модуляцию пролиферации β -клеток поджелудочной железы (доказано у грызунов). ГПП-1 также оказывает кардио- и нейропротективное воздействие, уменьшает воспаление и апоптоз, а также имеет значение для процессов обучения и запоминания [1]. ГПП-1 – гормон, секретируемый энтероэндокринными L-клетками тонкой кишки, который снижает уровень глюкозы в крови за счет соединения со своим рецептором, стимулируя секрецию инсулина, снижая концентрацию глюкагона и замедляя опорожнение желудка. Период его полураспада составляет менее двух минут.

ГИП – гормон, секретируемый в желудке и проксимальных отделах тонкой кишки нейроэндокринными K-клетками. Его период полувыведения составляет примерно семь минут у здоровых людей и пять минут у лиц с СД 2 типа.

Как было отмечено ранее, ГПП-1 и ГИП высвобождаются в течение нескольких минут после приема пищи, а ДПП-4 быстро разрушает эти гормоны из-за короткого периода их полувыведения.

Ингибиторы ДПП-4 блокируют индуцированную ДПП-4 деградацию ГПП-1 и ГИП. Как следствие, ГПП-1 и ГИП повышаются до физиологических уровней, что приводит к увеличению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Причина повышения уровня глюкагона при СД 2 типа и возможности его медикаментозного подавления

Аномально повышенные уровни глюкагона в сыворотке крови отражают дисфункцию α -клеток в панкреатических островках, что является важным звеном патогенеза СД 2 типа.

Потенциальным механизмом развития гиперглюкагонемии при СД 2 типа является нарушение взаимодействия α -клеток/ β -клеток и изменение в действии инкретинов.

В норме в ответ на прием пищи уровень глюкагона понижается, при СД 2 типа он не изменяется или даже парадоксальным образом повышается. Это обуславливает выброс глюкозы из депо в печени и ее повышение в крови.

Снижение аномально повышенных уровней глюкагона является важной патогенетически обусловленной задачей терапии СД 2 типа.

За счет увеличения эндогенных уровней инкретинов ингибиторы ДПП-4 подавляют выработку глюкагона у больных СД 2 типа. Данный эффект ингибиторов ДПП-4 подтвержден в целом ряде исследований, а также при проведении мета-анализа. Так, метаанализ выявил снижение уровня циркулирующего постпрандиального глюкагона у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии ингибиторами ДПП-4 по сравнению с приемом плацебо или других сахароснижающих препаратов [2].

В результате увеличения секреции инсулина и подавления выработки глюкагона происходит снижение постпрандиальной гипергликемии и гипергликемии натощак.

Протективное воздействие ингибиторов ДПП-4 на сосуды

Ингибиторы ДПП-4 обладают целым рядом плейотропных эффектов, оказывая противовоспалительное, антиапоптотическое и иммуномодулирующее действие на сердце и кровеносные сосуды [3].

Эндотелий играет решающую роль в поддержании целостности и функциональной активности сосудов. Хроническое воздействие продуктов с высоким содержанием жиров вызывает воспаление, окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикула в эндотелии. Эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся нарушением высвобождения оксида азота и повышенным высвобождением эндотелина 1, развивается на ранней стадии сердечно-сосудистых заболеваний, а иногда и предшествует им. Эндотелиальные клетки находятся во внутреннем слое эндотелия, поэтому их повреждение, по-видимому, является начальным этапом эндотелиальной дисфункции.

ДПП-4 – фермент, обнаруживаемый во многих тканях, включая эндотелий, где он может взаимодействовать с провоспалительными сигнальными путями и провоцировать развитие эндотелиальной дисфункции. В эксперименте на мышах показано, что отсутствие ДПП-4 обеспечивало защиту от ожирения и инсулинорезистентности [4]. Новые данные свидетельствуют о том, что ингибиторы ДПП-4 могут оказывать защитное воздействие на эндотелий сосудов независимо от их сахароснижающего эффекта [5].

Ишемизированные участки миокарда подвержены процессам гипоксии – реперфузии, при которых поражаются не только крупные сосуды, но и микроциркуляторное русло сердца (МРС) [6]. Установлено, что именно эндотелиальные клетки МРС чувствительны к процессам гипоксии – реперфузии при инфаркте миокарда. Воздействие гипоксии – реперфузии приводит к нарушению широкого спектра физиологической активности эндотелиальных клеток, включая снижение их выживаемости, нарушение регуляции энергетического метаболизма и ангиогенеза, избыточную продукцию активных форм кислорода, митохондриальную дисфункцию. Кроме того, оно вызывает избыточную выработку провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) 6 и 8. Доказано, что ингибиторы ДПП-4, в частности ситаглиптин, способны уменьшить повреждения, вызванные интермиттирующей гипоксией и реоксигенацией, за счет снижения ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в эндотелиальных клетках МРС [7]. Ситаглиптин ингибирует высвобождение ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8, поэтому оказывает противовоспалительный эффект на МРС.



Кроме того, ситаглиптин предотвращает индуцируемую цитокинами и стрессом эндоплазматического ретикулума секрецию проапоптотического кальций-зависимого фермента кальпаина [8].

Кальпаин – представитель семейства цитозольных цистеиновых протеаз, который разрушает множество внутриклеточных белков и участвует в нейродегенеративных процессах и апоптозе. Кальпаин также может играть роль в пролиферативных процессах. Хронический кардиостресс вызывает повышенную экспрессию и активацию кальпаина, что стимулирует протеолиз широкого спектра субстратов, активируя прогипертрофических генов, провоцируя гипертрофию миокарда [9]. Подавление избыточной активации кальпаинов может быть перспективной терапевтической мишенью при заболеваниях сердца, нейродегенерации, в том числе при болезни Альцгеймера и сахарном диабете.

Согласно результатам клинического исследования, на фоне терапии ситаглиптином у пациентов с плохо контролируемым СД 2 типа и ишемической болезнью сердца значительно уменьшились эндотелиальная дисфункция и выраженность системного воспаления [10]. Ситаглиптин значительно снижал уровни высокочувствительного С-реактивного белка и индекс реактивной гипертермии (по данным периферической артериальной тонометрии).

Ситаглиптин может снижать потребление жирных кислот, экспрессию рецепторов липопротеинов очень низкой плотности и содержание триглицеридов в печени за счет ослабления вызванного диетой с дефицитом метионина/холина воспаления печени, стресса эндоплазматического ретикулума и повреждения печени [11].

Терапия ингибиторами ДПП-4 ассоциирована со снижением артериального давления. Согласно данным, представленным S. Ogawa и соавт., лечение ситаглиптином достоверно снижало систолическое артериальное давление с 130,0 до 119,7 мм рт. ст. у пациентов с артериальной гипертензией и СД 2 типа [12]. При этом их индекс массы тела оставался неизменным. Кроме того, не было обнаружено связи между снижением систолического артериального давления и уровнем гликированного гемоглобина. Гипотензивный эффект ситаглиптина также наблюдался у пациентов с артериальной гипертензией от легкой до умеренной степени, не страдавших СД. В данной популяции как систолическое, так и диастолическое артериальное давление заметно снизились после пяти дней лечения ситаглиптином.

Молекулярный механизм, лежащий в основе антигипертензивного действия ингибиторов ДПП-4, многофакторен и может включать влияние на секрецию нейротептида Y и пептида YY.

Неглицемические эффекты ингибиторов ДПП-4, в частности ситаглиптина, обуславливают значимость этой группы препаратов для профилактики развития и прогрессирования сердечно-сосудистой

патологии у пациентов с СД 2 типа, особенно на ранней стадии.

Особенности ситаглиптина и клинические ситуации для его назначения

Ситаглиптин – первый ингибитор ДПП-4, одобренный в 2006 г. для применения при СД 2 типа.

Ситаглиптин является конкурентным и полностью обратимым ингибитором ДПП-4, имеющим полумаксимальную ингибирующую концентрацию 18 нМ и взаимодействующим с экстенсивным субсайтом S2 активного центра ДПП-4. Его высокая селективность обеспечивает направленное воздействие на ДПП-4 и позволяет избежать нежелательных побочных эффектов или потенциальной токсичности, возникающих в результате перекрестного ингибирования других пептидов ДПП, таких как ДПП-8 или ДПП-9. Ситаглиптин в дозе 50 мг/сут способен снижать активность ДПП-4 на 80% в течение 12 часов, а в дозе 100 мг/сут – сохранять аналогичную эффективность в течение 24 часов [13].

Кроме того, ситаглиптин обладает высокой биодоступностью.

Примерно 80% исходного препарата выводится с мочой в неизменном виде. Поэтому у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина более 50 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Половина (50 мг) или четверть дозы (25 мг) показана пациентам с умеренной (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин) или тяжелой (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) почечной недостаточностью.

Ситаглиптин (препарат Кселевия) может быть рекомендован в качестве монотерапии, как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля.

В дебюте СД 2 типа препарат может быть назначен в виде монотерапии в случае непереносимости или наличия противопоказаний для назначения метформина либо в комбинации с метформином для комплексного воздействия на патогенез, а также для замедления прогрессирования эндотелиальной дисфункции, апоптоза и снижения артериального давления.

Особого внимания заслуживают лица, заболевшие СД 2 типа в относительно молодом возрасте, так как у них более высокий риск развития поздних осложнений, чем у заболевших СД 2 типа после 65 лет. Эта группа нуждается в мягкой кардиопротекции и защите эндотелия сосудов уже с момента установления диагноза.

Ситаглиптин (препарат Кселевия) может быть добавлен к метформину, производным сульфонилмочевины или тиазолидиндионам при их недостаточной эффективности в виде монотерапии. Кроме того, ситаглиптин (препарат Кселевия) может использоваться в комбинации с продленным инсулином.

У лиц с СД 2 типа старшей возрастной группы также следует рассмотреть возможность назначения ситаглиптина (препарата Кселевия) из-за крайне низкого



риска развития побочных эффектов, в частности гипогликемии.


Верхнего возрастного предела для применения ситаглиптина (препарата Кселевия) не установлено. Однако у пациентов следует контролировать функцию почек и при развитии выраженной почечной недостаточности корректировать дозу.

Заключение

Ингибиторы ДПП-4 являются эффективными и безопасными препаратами для лечения СД 2 типа. Они

могут использоваться в виде моно- или комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами.

Преимущества ингибиторов ДПП-4 заключаются в эффективном контроле гликемии как натощак, так и постпрандиальной, нейтральном влиянии на массу тела и низком риске развития гипогликемий.

Ингибиторы ДПП-4 различаются по фармакодинамике и фармакокинетике, что определяет кратность их назначения, а также возможность использования у особых групп пациентов. 

Литература

1. Müller T.D., Finan B., Bloom S.R., et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol. Metab.* 2019; 30: 72–130.
2. Chai S., Zhang R., Zhang Y., et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on postprandial glucagon level in patients with type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 994944.e.
3. Chang G., Zhang P., Ye L., et al. Protective effects of sitagliptin on myocardial injury and cardiac function in an ischemia/reperfusion rat model. *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 718 (1–3): 105–113.
4. Conarello S.L., Li Z., Ronan J., et al. Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100 (11): 6825–6830.
5. Cao Q., Xu D., Chen Y., et al. Sitagliptin reduces endothelial dysfunction and apoptosis induced by high-fat diet and palmitate in thoracic aortas and endothelial cells via ROS-ER Stress-CHOP pathway. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 670389.
6. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13 (4): 193–209.
7. Fan L., Zhou W., Zhang L., et al. Sitagliptin protects against hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced cardiac microvascular endothelial cell injury. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 11 (4): 2099–2107.
8. Clark A.L., Kanekura K., Lavagnino Z., et al. Targeting cellular calcium homeostasis to prevent cytokine-mediated beta cell death. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 5611.
9. Aluja D., Delgado-Tomás S., Ruiz-Meana M., et al. Calpains as potential therapeutic targets for myocardial hypertrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (8): 4103.
10. Matsubara J., Sugiyama S., Akiyama E., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. *Circ. J.* 2013; 77 (5): 1337–1344.
11. Jung Y.A., Choi Y.K., Jung G.S., et al. Sitagliptin attenuates methionine/choline-deficient diet-induced steatohepatitis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; 105 (1): 47–57.
12. Ogawa S., Ishiki M., Nako K., et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011; 223 (2): 133–135.
13. Herman G.A., Stevens C., Van Dyck K., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78 (6): 675–688.

Prospects of Therapy with Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Sitagliptin is an Effective Choice for a Favorable Long-Term Prognosis

I.V. Misnikova, MD, PhD, Prof.

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Inna V. Misnikova, inna-misnikova@mail.ru

Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors are widely used in the treatment of type 2 diabetes (T2DM), as they have a good safety profile without weight gain or the risk of hypoglycemia. Along with the hypoglycemic effect, drugs of this group have a whole range of pleiotropic effects, in particular, favorably affecting the function of the endothelium. Xelevia is a drug from the group of DPP-4 inhibitors, the active ingredient of which is sitagliptin. Xelevia (sitagliptin) can be prescribed at various stages of T2DM, from initial therapy at the onset of the disease to combination with insulin preparations.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pleiotropic effect, priority groups of prescription



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

² Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

Практика сахароснижающей фармакотерапии: выбор оптимальной фиксированной комбинации

Е.В. Бирюкова, д.м.н., проф.^{1,2}, Ю.А. Шишкова, к.м.н.¹, М.В. Шинкин²

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

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Шишкова Ю.А., Шинкин М.В. Практика сахароснижающей фармакотерапии: выбор оптимальной фиксированной комбинации. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (41): 16–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-41-16-23

Сахарный диабет (СД) 2 типа – глобальная медико-социальная проблема, что связано не только с эпидемическими темпами роста заболеваемости, но и с развитием хронических осложнений, ведущих к ранней инвалидизации и неблагоприятному прогнозу. Наличие СД 2 типа влечет за собой снижение качества жизни, необходимость пожизненной фармакотерапии и постоянного контроля гликемии. Присоединение диабетических осложнений значительно повышает стоимость лечения пациентов.

Современная стратегия терапии СД 2 типа направлена на достижение целевой гликемии, предупреждение развития и прогрессирования диабетических осложнений. Сложные патогенетические механизмы являются обоснованием проведения такой фармакотерапии, которая бы одновременно воздействовала на различные нарушения, обеспечивала эффективный сахароснижающий контроль и поддержание целевой гликемии по мере прогрессирования заболевания.

При неудовлетворительном контроле на фоне проводимой сахароснижающей терапии ее интенсификация осуществляется с помощью назначения рациональных комбинаций.

В статье рассматриваются преимущества фиксированных комбинаций. Обсуждаются возможности патогенетической терапии, связанные с применением фиксированных комбинаций метформина и производных сульфонилмочевины.

Ключевые слова: сахарный диабет, интенсификация терапии метформином, производные сульфонилмочевины, глибенкламид, фиксированные комбинации

Введение

Сахарный диабет (СД) относится к категории социально значимых неинфекционных заболеваний. При этом лидирует численность пациентов с СД 2 типа, что подтверждает необходимость поиска более эффективных стратегий его профилактики и лечения [1–3]. Помимо стремительного роста заболеваемости актуальность проблемы обусловлена поздней диагностикой СД 2 типа, который долгое время может протекать бессимптомно. У многих пациентов ранние нарушения углеводного обмена, как правило, имеют место за 10–12 лет до установления клинического диагноза [4, 5]. В течение этого периода времени гипергликемия и сопутствующие факторы сердечно-сосудистого риска (избыточный вес, артериальная гипертензия, дислипидемия) способствуют повышению бремени осложнений [6–8].

В связи с высокой смертностью среди пациентов, главным образом вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), большим количеством осложнений, преждевременной инвалидизацией СД 2 типа также представляет серьезную социально-экономическую проблему [7–9]. Наличие СД 2 типа влечет за собой снижение качества жизни, необходимость пожизненной фармакотерапии и постоянного контроля гликемии. В настоящее время не менее 12% общемировых затрат на здравоохранение приходятся на долю СД [10, 11]. Стоимость лечения заболевания повышается в среднем в три – десять раз при присоединении диабетических осложнений [12], которые, однако, можно предотвратить при помощи надлежащего гликемического контроля [3, 13]. Поэтому недуг является тяжелым экономическим бременем как для самих пациентов с СД, так и для системы здравоохранения

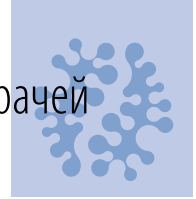


Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии в зависимости от уровня HbA1c*

Клиническая характеристика	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилые возраст			
			функционально независимые	функционально зависимые		
			без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни	
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний**/или риска тяжелой гипогликемии***	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания/или риск тяжелой гипогликемии****	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (менее пяти лет) цели лечения могут быть менее строгими

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным.

** Нормальный уровень в соответствии со стандартами исследования DCCT до 6%.

*** Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

**** Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются наличие тяжелой гипогликемии в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3-5, деменция.

и государства и одним из серьезных препятствий на пути устойчивого экономического развития страны [14, 15].

Современная стратегия лечения СД 2 типа направлена на достижение целевой гликемии, предупреждение развития и прогрессирования его осложнений – основной причины ранней инвалидизации, снижения качества жизни и высокой смертности [3, 16, 17].

Хроническая гипергликемия, как ведущий фактор развития диабетических осложнений, требует эффективного контроля с достижением целевых метаболических показателей уже с момента диагностики заболевания.

Достигнутые успехи в области диабетологии в значительной мере обусловлены внедрением в клиническую практику современных алгоритмов ведения пациентов с СД 2 типа, в которых приоритетом при выборе терапевтических средств являются их эффективность, безопасность, способность влиять на клинические исходы, массу тела, а также стоимость и предпочтения пациента [3, 5, 16, 17].

В действующих российских клинических рекомендациях подчеркивается важность выбора индивидуальных целей лечения в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и риска тяжелой гипогликемии (табл. 1) [16].

Стратегия сахароснижающей терапии с акцентом на персонифицированном подходе

Сложные патогенетические механизмы СД 2 типа являются обоснованием фармакотерапии с одновременным воздействием на различные нарушения, что обеспечит больший сахароснижающий потенциал и поддержание эффективного контроля гликемии

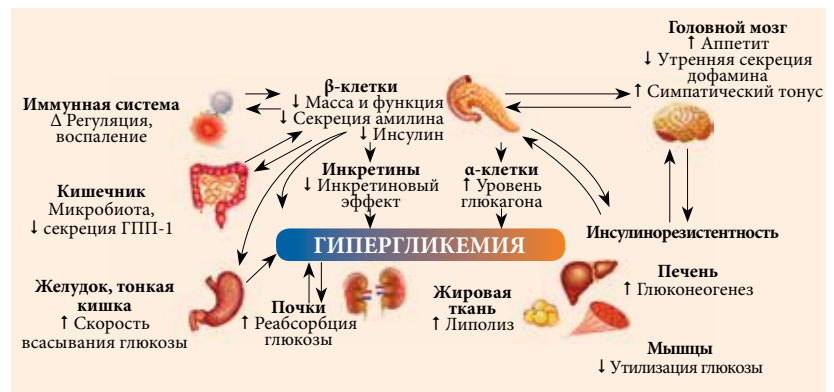


Рис. 1. Патогенетические механизмы СД 2 типа

по мере прогрессирования процесса [3, 5, 18]. Так, в дополнение к основным ключевым дефектам (резистентности к инсулину, дисфункции β -клеток) СД 2 типа присущи нарушение функции α -клеток, дефицит продукции и/или резистентность к инкретинам, вырабатываемым в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), ускоренный липолиз в жировой ткани, повышение реабсорбции глюкозы в почках и резистентность к инсулину в мозге, нарушение кишечной микробиоты, хроническое воспаление (рис. 1) [18]. В настоящее время у клиницистов есть широкий выбор сахароснижающих препаратов (ССП) с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью. ССП представлены несколькими основными группами: пероральные – бигуаниды (метформин (MET)), производные сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидиндионы, глиниды (ГЛН), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), инъекционные – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), инсулин. Однако

многие из них, по-видимому, не способны замедлить прогрессирующую потерю функции β -клеток [19].

При инициации лечения может быть выбрана монотерапия, если значения гликированного гемоглобина (HbA1c) находятся в целевом диапазоне или превышают его менее чем на 1,0% [16].

Ввиду прогрессирующего характера течения СД 2 типа поддержание целевых показателей гликемии с помощью монотерапии возможно только в течение нескольких лет, после чего требуется назначение комбинированной терапии.

Однако многим пациентам сразу необходимо назначать комбинированную терапию. Комбинация двух препаратов на старте сахароснижающей терапии рекомендуется, если уровень HbA1c превышает целевой на 1,0–2,5%. При превышении исходного значения HbA1c на 2,5% лечение необходимо начинать с комбинации двух или даже трех препаратов. Инсулинотерапия показана при выраженных симптомах декомпенсации СД 2 с возможностью отмены в дальнейшем [16].

В современных алгоритмах лечения СД 2 типа основной акцент делается на назначении приоритетных ССП с доказанными кардио- и ренопротективными

эффектами – иНГЛТ-2 и арГПП-1 [16, 17]. При наличии противопоказаний или при плохой их переносимости, а также при необходимости интенсификации лечения из-за неудовлетворительного контроля гликемии возможно применение других препаратов с учетом безопасности/нейтральности в отношении доминирующей клинической проблемы. В частности, при выборе ССП в зависимости от доминирующей клинической проблемы необходимо помнить, что применение ПСМ безопасно (нейтрально) при высоком риске развития АССЗ (возраст ≥ 55 лет с наличием стеноза коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофии левого желудочка), при наличии АССЗ (не рекомендован глибенкламид), хронической болезни почек (ХБП) (до ХБП С4 включительно, глибенкламид не рекомендован при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²). В случае хронической сердечной недостаточности ПСМ назначают с осторожностью (не рекомендован глибенкламид) [16].

При неудовлетворительном контроле на фоне проводимой сахароснижающей терапии интенсификация осуществляется путем выбора рациональных комбинаций.

Согласно анализу структуры терапии СД 2 типа в РФ [1], преобладало назначение ССП – у 76,2% пациентов, при этом преимущественно в виде монотерапии – 44,1%. Комбинацию двух ССП получали 28,9%, трех ССП – 3,2% (рис. 2). Наиболее частыми двойными комбинациями были «МЕТ + ПСМ» (82,9%), «МЕТ + иДПП-4» (11,7%). На другие комбинации приходилась небольшая доля случаев: на «МЕТ + иНГЛТ-2» – 2,7%, на «ПСМ + иДПП-4» – 1,8%, на «МЕТ + арГПП-1» – 0,1%. Доля новых классов препаратов возросла в составе тройных комбинаций, при этом преимущественно с ПСМ и МЕТ: «МЕТ + ПСМ + иДПП-4» – 63,7%, «МЕТ + ПСМ + иНГЛТ-2» – 23,5%, «МЕТ + иДПП-4 + иНГЛТ-2» – 6,3%.

Вопросы приверженности терапии и возможности ее повышения

Несмотря на широкий выбор сахароснижающих препаратов, на практике компенсация углеводного обмена представляет значительную проблему.

Многие пациенты с СД 2 типа не достигают целевого уровня HbA1c. Среди причин неудовлетворительного контроля заболевания следует отметить клиническую инертность, несвоевременную интенсификацию фармакотерапии, использование сложных схем лечения и др. [20, 21]. Полипрагматизация также способствует снижению комплаентности больных СД 2 типа. Нередко сопутствующая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, гиперурикемия и др.) обуславливает необходимость использования препаратов разных фармакологических групп. Все это побуждает искать новые и оптимизировать существующие фармакологические подходы для улучше-

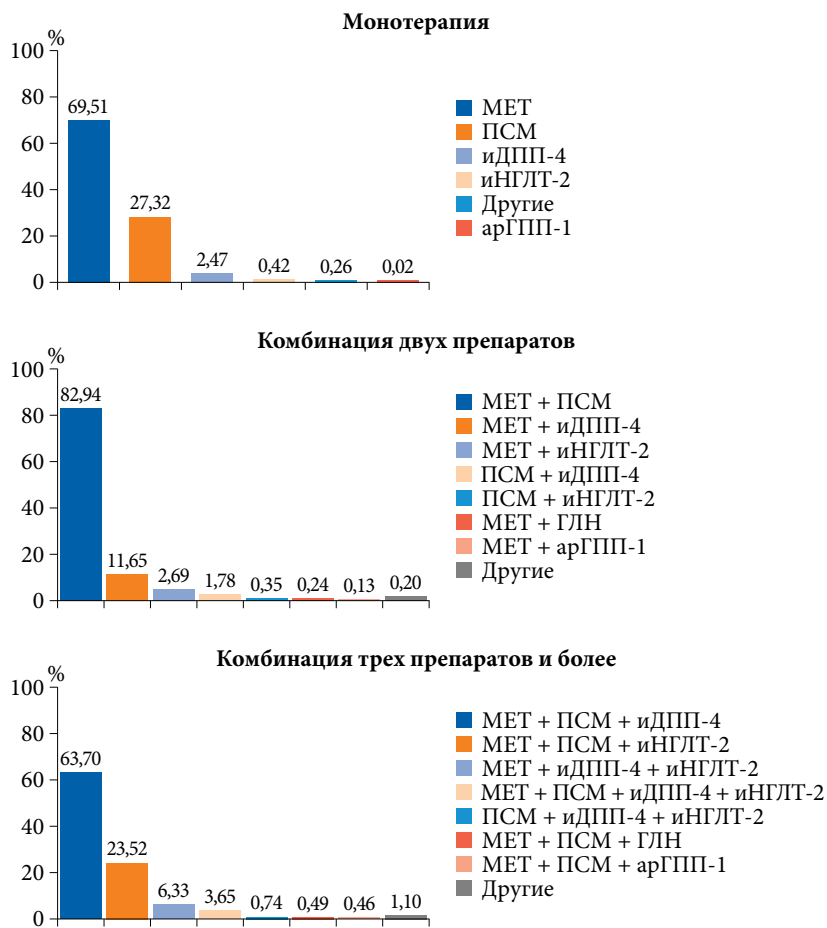
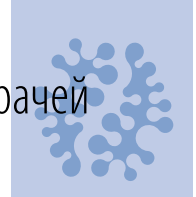


Рис. 2. Распределение неинсулиновых препаратов при проведении моно- и комбинированной двух- и трехкомпонентной терапии (данные по Российской Федерации на 01.01.2021)



ния результатов терапии СД 2 типа, клинических исходов.

Напрямую с клиническими исходами заболевания связана приверженность лечению, которая зависит от многих факторов, ассоциированных как с самим пациентом, так и с врачом, организацией системы здравоохранения, лекарственными средствами [20–22]. Среди факторов, негативно влияющих на приверженность лечению больных СД 2 типа, наибольшее значение придается высокой стоимости лечения (20,5%), сложности терапии или режиму приема препаратов (15,8%) [23]. Низкая приверженность пациентов терапии препятствует достижению целевой гликемии, приводит к прогрессированию заболевания, развитию осложнений, повышению частоты госпитализаций и ухудшению исходов [22, 24, 25].

В российском исследовании ФОРСАЙТ-СД 2 с участием 2014 больных СД 2 типа ведущим барьером на пути выполнения рекомендаций врача была высокая стоимость лечения (24,2%). На втором месте стояли пропуск приема препарата в связи с развитием нежелательных явлений (20,9%) и забывчивость (20,5%) [26]. На сложность терапии или режима приема препаратов указали около 16% пациентов. Фармакоэпидемиологический анализ приема препаратов показал, что ежедневно больные должны были принимать в среднем четыре препарата. Это позволило авторам считать, что коморбидность и необходимость постоянного приема различных препаратов относятся к наиболее значимым барьерам на пути достижения приверженности лечению. В связи со сказанным ранее важнейшим этапом на пути совершенствования стратегии фармакотерапии СД 2 типа стало создание фиксированных комбинаций (ФК) ССП, значительно улучшающих приверженность пациентов и эффективность контроля гликемии. Эта опция может быть особенно полезна у пациентов, принимающих несколько лекарственных средств [27–29].

Потенцирование фармакологических эффектов за счет воздействия компонентов ФК на разные патогенетические механизмы СД 2 типа приводит к усилению клинико-фармакологических эффектов и, соответственно, к улучшению клинических исходов [29–30].

Наряду с повышением терапевтического эффекта применение ФК позволяет до минимума снизить побочное действие ее компонентов за счет использования их в меньших дозах.

Нельзя не отметить и важные фармакоэкономические преимущества ФК – уменьшение стоимости лечения [27].

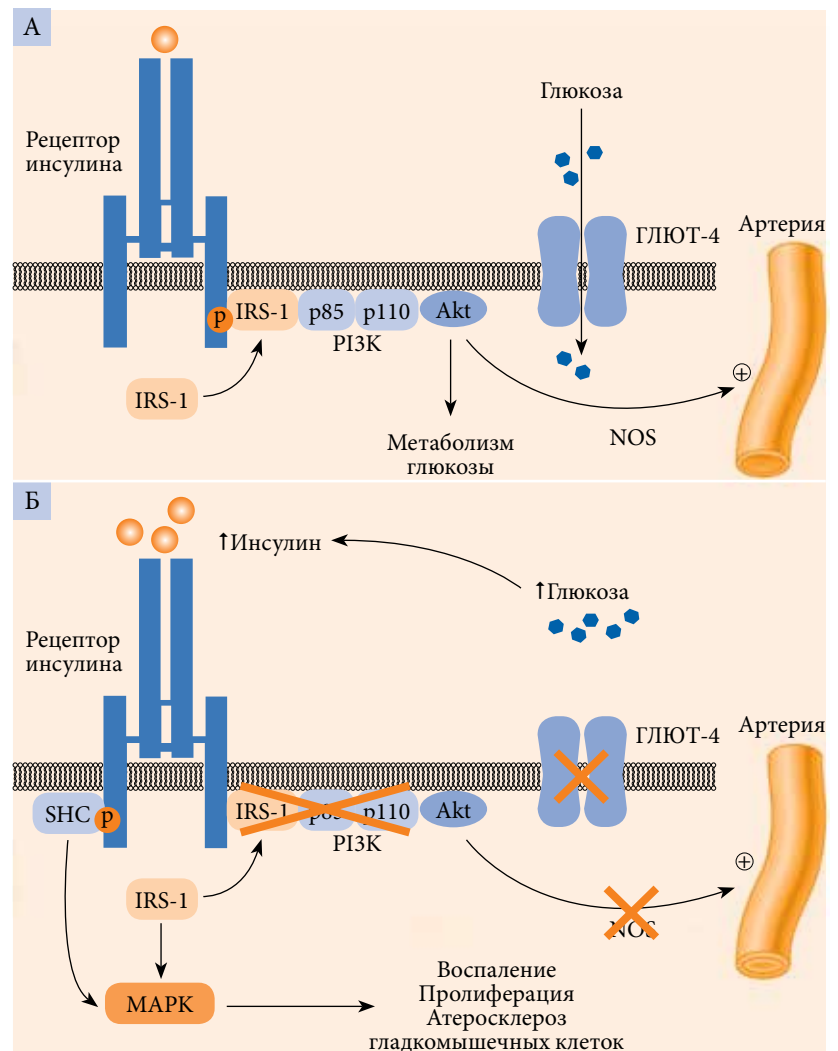
Как следствие, на сегодняшний день ФК получают все более широкое распространение в клинической практике. При этом наиболее популярной и часто назначаемой является комбинация на основе МЕТ и ПСМ, которые долгое время используются в лечении СД 2 типа и хорошо известны практическим врачам [31, 32].

Фиксированные комбинации метформина и производных сульфонилмочевины

Применение комбинации МЕТ и ПСМ обосновано не только с точки зрения воздействия на фундаментальные механизмы развития СД 2 типа [31]. Данные препараты остаются одними из высокоэффективных сахароснижающих средств: снижают HbA1c на 1,0–2,0%, варибельность снижения определяется его уровнем до начала лечения [16, 32].

Целесообразность применения комбинации МЕТ и ПСМ продемонстрирована во многих клинических исследованиях, результаты которых также позволили выявить ряд ее преимуществ [13, 32, 33].

В настоящее время в отношении ФК низкодозированных глибенкламида и метформина собрана достаточная доказательная база [31, 32–35]. Они представляют собой оптимальное сочетание ССП, обеспечивающих патогенетический подход к лечению СД 2 типа.



Примечание. NOS – синтаза оксида азота; IRS-1 – субстрат инсулинового рецептора 1; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; ГЛЮТ-4 – глюкозный транспортер 4.

Рис. 3. Эффекты инсулина на сосудистую стенку при нормальной чувствительности к инсулину (А) и инсулинорезистентности (Б)



Применение ФК «глибенкламид + метформин» способствует улучшению терапевтических результатов, ассоциируется с лучшей приверженностью и удовлетворенностью лечением, низкой стоимостью лечения, в том числе благодаря эффективности в более низких дозах по сравнению с их нефиксированными комбинациями [32, 36, 37]. На фоне терапии ФК «глибенкламид + метформин» при более высоком исходном уровне HbA1c отмечено и его большее снижение – от 1,3 до 2,4% [38, 39].

Фармакологические эффекты МЕТ обусловлены несколькими механизмами, не связанными со стимуляцией секреции инсулина β-клетками и направленными на улучшение чувствительности органов и тканей к инсулину, что позволяет устранить отрицательные последствия инсулинорезистентности (рис. 3) [35, 40]. Благодаря значимым преимуществам МЕТ остается одним из приоритетных препаратов в терапии СД 2 типа при условии отсутствия противопоказаний к его приему (табл. 2).

Ингибирование продукции глюкозы в печени за счет повышения чувствительности печени к инсулину – ключевой механизм, с помощью которого метформин снижает уровень глюкозы в крови [3, 16]. Препарат ингибирует комплекс I дыхательной цепи митохондрий гепатоцитов, что приводит к активации аденозинмонофосфат-протеинкиназы и в последующем

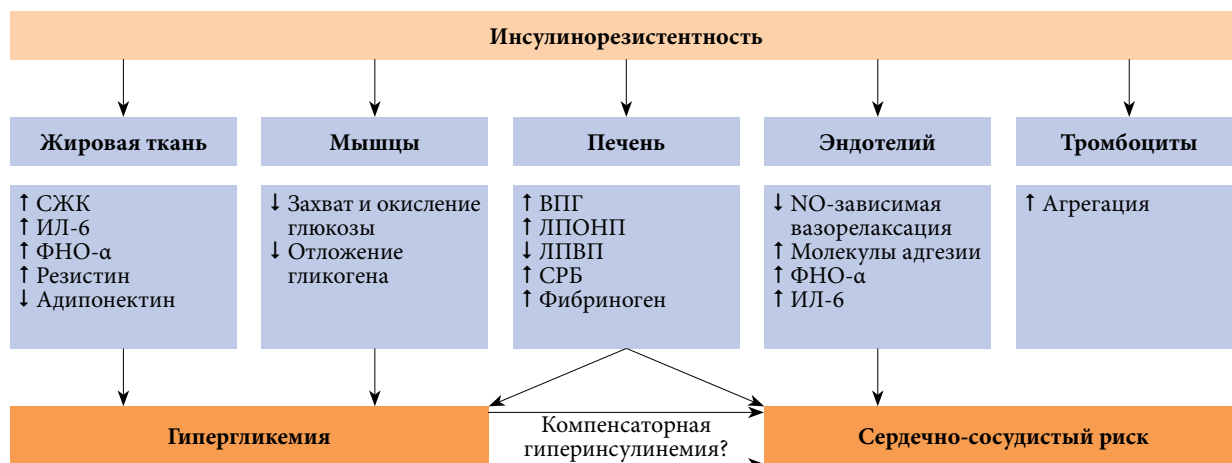
к подавлению экспрессии аденозинмонофосфат-стимулированных генов основных ферментов глюконеогенеза. В результате реализуются другие не менее важные метаболические эффекты – снижение синтеза триглицеридов из жирных кислот, угнетение β-окисления в митохондриях, уменьшение экспрессии фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и транскрипционных факторов, ответственных за синтез холестерина из ацетил-коэнзима А [35, 41]. Как следствие, метформин не только повышает чувствительность тканей к инсулину, но и уменьшает эффекты липотоксичности на всех уровнях, включая печень, жировую и мышечную ткани, островки Лангерганса [35, 40, 42].

Действуя на уровне ЖКТ, метформин замедляет скорость всасывания углеводов, а также влияет на гомеостаз глюкозы посредством повышения концентрации ГПП-1, что, по-видимому, обусловлено активацией Wnt-сигнальных путей в L-клетках ЖКТ, стимуляцией экспрессии генов, кодирующих рецепторы ГПП-1, и увеличением экспрессии генов белков-предшественников – пре- и проглюкагона [35, 41].

Инсулинорезистентность не только отличительный признак СД 2 типа, но и независимый фактор сердечно-сосудистого риска [4, 5, 40], что представлено на рис. 4. Метформин препятствует развитию рези-

Таблица 2. Преимущества, недостатки и противопоказания для назначения метформина

Преимущества	Недостатки	Противопоказания
Высокая эффективность Низкий риск гипогликемий Не влияет на массу тела Улучшает липидный профиль Потенциальный протективный эффект в отношении сердечно-сосудистой системы (не доказан в комбинации с ПСМ) Низкая стоимость	Дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта Риск развития дефицита витамина В ₁₂ при длительном применении Риск развития лактатацидоза (редко)	СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² (при СКФ от 30 до 44 мл/мин/1,73 м ² максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг) Печеночная недостаточность Острый коронарный синдром Заболевания, сопровождающиеся гипоксией Беременность, лактация Алкоголизм, ацидоз любого генеза



Примечание. СЖК – свободные жирные кислоты; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок.

Рис. 4. Основные последствия инсулинорезистентности



стентности к инсулину и, следовательно, уменьшает выраженность атерогенных эффектов инсулинорезистентности.

Накапливается все больше данных и о других механизмах кардиопротекции метформина. Речь, в частности, идет о влиянии на метаболизм липидов, систему гемостаза, реологию крови, функцию эндотелия, кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Длительное лечение препаратом связано со значительным снижением риска развития сердечно-сосудистой патологии [35, 43, 44]. Подобные эффекты очень важны для улучшения клинических исходов у больных СД 2 типа.

Следует также учитывать, что назначение метформина безопасно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при стабильной расчетной СКФ > 30 мл/мин/1,73 м² [16].

Эффекты метформина усиливает глибенкламид. ПСМ сохранили свои позиции в международных алгоритмах лечения благодаря высокой эффективности, быстрому достижению сахароснижающего эффекта, невысокой цене, определяющей доступность препаратов данной группы [31, 34, 41, 45]. Эффективность и безопасность ПСМ продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях, в частности UKPDS (десятилетний период наблюдения), ADOPT и LAMBDA [34, 46, 47].

Высокая сахароснижающая активность глибенкламида объясняется особенностями химической структуры: наличие не только сульфонилмочевинной, но и бензамидной групп. Поэтому, взаимодействуя с двумя связывающими местами β -клеточных рецепторов, глибенкламид способствует быстрому закрытию АТФ-зависимых K⁺-каналов, стимулирует деполяризацию мембраны, активирует Ca-каналы. В результате увеличивается приток Ca внутрь β -клеток, концентрация внутриклеточного Ca²⁺ и, следовательно, секреция эндогенного инсулина, особенно в присутствии глюкозы. Периферическое (экстрапанкреатическое) действие препарата, по-видимому, вторично и обусловлено повышением инсулинемии и снижением глюкозотоксичности, что вызывает угнетение гепатической продук-

ции глюкозы и улучшение ее утилизации периферическими тканями, однако собственные экстрапанкреатические эффекты убедительно не доказаны [34, 44].

К основным недостаткам ПСМ относят способность вызывать гипогликемии и прибавку массы тела [3, 31, 34]. В связи с этим вопросы безопасности терапии ПСМ остаются злободневными.

При применении любого ПСМ существует меньший или больший риск развития гипогликемий, связанных с нарушением режима питания, нефизиологическими ограничениями в питании, чрезмерной физической нагрузкой.

Применение низких доз глибенкламида в ФК минимизирует риск развития нежелательных эффектов, что позволяет достигать более эффективного контроля гликемии при меньшем риске гипогликемий. Это также повышает экономическую эффективность лечения [3, 31, 48, 49].

Препарат Глибомет компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» представляет собой комбинацию метформина в дозе 400 мг и глибенкламида в дозе 2,5 мг в одной таблетке.

Начальная доза препарата, как правило, составляет одну-две таблетки в день. При необходимости дозу корректируют каждые одну-две недели после начала лечения в зависимости от уровня глюкозы. Оптимальным считается прием два раза в день (утром и вечером) во время еды.

Противопоказание метформина и глибенкламида является также противопоказанием для назначения их фиксированной комбинации.

Заключение

Одной из стратегий сахароснижающей терапии, направленной на улучшение приверженности пациентов лечению и повышение терапевтической эффективности, признается использование ФК.

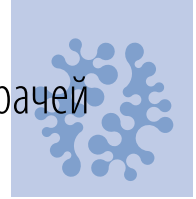
Применение ФК МЕТ и ПСМ в реальной клинической практике может обеспечить хороший гликемический контроль и дополнительное фармакоэкономическое преимущество в виде уменьшения стоимости лечения. 🌐

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., Polyzosc S.A., Perakakisb N., et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: an update. Metabolism. 2018; 78: 13–42.
4. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. Prim. Care. 1999; 26 (4): 771–790.
5. Consentino F., Grant P., Aboyans 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. Fang M., Selvin E. Thirty-year trends in complications in U.S. adults with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2021; 44 (3): 699–706.



7. Harris M.I., Klein R., Welborn T.A., Knudman M.W. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992; 15 (7): 815–819.
8. Engelgau M.M., Narayan K.M., Herman W.H. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23 (10): 1563–1580.
9. 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.
10. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 8th ed., 2017 // <http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html>.
11. 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.
12. 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.
13. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1577–1589.
14. Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019; 62 (1): 3–16.
15. Mata-Cases M., Rodríguez-Sánchez B., Mauricio D. The association between poor glycemic control and health care costs in people with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*. 2020; 43 (4): 751–758.
16. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B., Aroda V.R., et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S125–S143.
18. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016; 39 (2): 179–186.
19. Liu Z., Yang B. Drug development strategy for type 2 diabetes: targeting positive energy balances. *Curr. Drug Targets*. 2019; 20 (8): 879–890.
20. Khunti K., Seidu S. Therapeutic inertia and the legacy of dysglycemia on the microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42 (3): 349–351.
21. Krapek K., King K., Warren S.S., et al. Medication adherence and associated hemoglobin A1c in type 2 diabetes. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38 (9): 1357–1362.
22. Blackburn D.F., Swidrovich J., Lemstra M. Non-adherence in type 2 diabetes: practical considerations for interpreting the literature. *Patient Prefer. Adherence*. 2013; 7: 183.
23. Лиходей Н.В., Калашникова М.Ф., Лиходей Е.М., Фадеев В.В. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегий, способствующих ее повышению. *Сахарный диабет*. 2018; 21 (1): 5–14.
24. Polonsky W.H., Henry R.R. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer. Adherence*. 2016; 10: 1299–1307.
25. Акулова А.Д., Жулина Ю.С., Рожкова В.В. и др. Проблема приверженности к лечению людей с сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*. 2022; 4: 8–16.
26. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2. *Сахарный диабет*. 2016; 19 (6): 443–456.
27. Hutchins V., Zhang B., Fleurence R.L., et al. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (6): 1157–1168.
28. Vijayakumar T.M., Jayram J., Cheekireddy V.M., et al. Safety, efficacy, and bioavailability of fixed-dose combinations in type 2 diabetes mellitus: a systematic updated review. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2017; 84: 4–9.
29. Kalra S., Das A.K., Priya G., et al. Fixed-dose combination in management of type 2 diabetes mellitus: expert opinion from an international panel. *J. Family Med. Prim. Care*. 2020; 9 (11): 5450–5457.
30. Scherthaner G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet. Med.* 2010; 27 (7): 739–743.
31. Sola D., Rossi L., Schianca G.P., et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch. Med. Sci.* 2015; 11 (4): 840–848.
32. Tosi F., Muggeo M., Brun E., et al. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study. *Metabolism*. 2003; 52 (7): 862–867.
33. Madsen K.S., Kähler P., Kähler L.K.A., et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 4 (4): CD012368.
34. Аметов А.С., Кондратьева Л.В. Возможности клинического применения глибенкламида в XXI в. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017; 4: 33–43.



35. Rena G., Hardie G.G., Pearson E.A. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017; 60 (9): 1577–1585.
36. Garber A., Klein E., Bruce S., et al. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes. Metab.* 2006; 8 (2): 156–163.
37. Анциферов М.Б., Майоров А.Ю., Дорофеева Л.Г. Опыт использования комбинированного сахаропонижающего препарата Глибомет (глибенкламид + метформин) в практике лечения сахарного диабета типа 2. *Фарматека*. 2006; 3: 68–72.
38. Lim P.C., Lim S.L., Oiyammaal C. Glycaemic control and cost analysis when changing from gliclazide co-administered with metformin to precombined glibenclamide metformin tablets in type 2 diabetes mellitus. *Med. J. Malaysia*. 2012; 67 (1): 21–24.
39. Duckworth W., Marcelli M., Padden M., et al. Improvements in glycemic control in type 2 diabetes patients switched from sulfonylurea coadministered with metformin to glyburide-metformin tablets. *J. Manag. Care Pharm.* 2003; 9 (3): 256–262.
40. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (6): 1447–1467.
41. McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016; 59 (3): 426–435.
42. Preiss D., Dawed A., Welsh P., et al. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19 (3): 356–363.
43. Аметов А.С., Кривошеева А.А. Профилактика развития сахарного диабета типа 2. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017; 4: 14–25.
44. Nesti L., Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: a review of experimental and clinical data. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017; 27 (8): 657–669.
45. Manta A., Peppas M. Sulfonylureas as treatment choice in diabetes mellitus: where are we now? // <https://www.oatext.com/sulfonylureas-as-treatment-choice-in-diabetes-mellitus-where-are-we-now.php>.
46. 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.
47. Meier J.J., Deifuss S., Klamann A., et al. Influence of an antidiabetic treatment with sulfonylurea drugs on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. The LAngendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment (LAMBDA). *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2003; 111 (6): 344–350.
48. Кривошеева А.А. Оптимальная фиксированная низкодозированная комбинация глибенкламида и метформина. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017; 3: 28–36.
49. Аметов А.С., Гусенбекова Д.Г. Лечение сахарного диабета 2 типа с применением фиксированной комбинации метформина и глибенкламида. *Терапия*. 2017; 4: 119–123.

The Practice of Hypoglycemic Pharmacotherapy: Selection of the Optimal Fixed Combination

Ye.V. Biryukova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, Yu.A. Shishkova, PhD¹, M.V. Shinkin²

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

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

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

Type 2 diabetes mellitus is a global medical and social problem, associated not only with epidemic rates of morbidity growth, but also with the development of chronic complications leading to early disability and the unfavorable prognosis. The presence of type 2 diabetes entails the decrease in the quality of life, the need for lifelong pharmacotherapy and constant monitoring of glycemia. The addition of diabetic complications significantly increases the cost of treatment.

The current strategy for the treatment of type 2 diabetes is aimed at achieving the target glycemia, preventing the development and progression of diabetic complications. Complex pathogenetic mechanisms of the disease are the rationale for conducting such pharmacotherapy, which would simultaneously affect various disorders, provide effective hypoglycemic control and maintenance of target glycemia as the process progresses.

With unsatisfactory control of pathology against the background of ongoing hypoglycemic therapy, its intensification is carried out by prescribing rational combinations.

The article discusses the advantages of fixed combinations. The possibilities of pathogenetic therapy associated with the use of fixed combinations of metformin and sulfonylurea derivatives are discussed.

Key words: diabetes mellitus, metformin therapy intensification, sulfonylurea derivatives, glibenclamide, fixed combinations



Остеопороз и кальциноз сосудов у больных сахарным диабетом 2 типа

Е.В. Доскина, к.м.н., Е.С. Ильина

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Доскина, evd-evd20008@yandex.ru

Для цитирования: Доскина Е.В., Ильина Е.С. Остеопороз и кальциноз сосудов у больных сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (41): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-41-24-30

Кальциноз артерий – процесс, в основе которого лежат механизмы, регулирующие обмен кальция в организме, в частности механизмы роста и формирования костей.

В развитии кальциноза участвуют остеоопонтин, остеопротегерин, RANKL, фетуин А, костные морфогенетические белки. Все эти вещества вырабатываются в сосудистой стенке в процессе прогрессирования атеросклероза. Риск развития кальциноза коронарных артерий повышен у лиц с большим индексом массы тела, что характерно для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушением толерантности к углеводам, то есть с компонентами метаболического синдрома, а также с наследственной предрасположенностью, хронической болезнью почек, высоким уровнем фибриногена и С-реактивного белка.

Как следствие, крайне важен комплексный подход к курации пациентов, своевременное назначение адекватной сахароснижающей, гиполипидемической, антирезорбтивной и симптоматической терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, остеопороз, кальциноз, золедроновая кислота

Сахарный диабет (СД) – актуальная проблема современного здравоохранения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, патология занимает третье место среди причин инвалидизации и смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1].

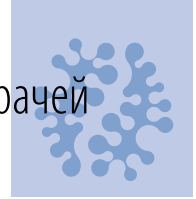
Основной причиной смерти пациентов с СД 2 типа являются сердечно-сосудистые заболевания. Известно, что уже на момент верификации диагноза более 50% из них страдают ишемической болезнью сердца. Течение ишемической болезни сердца зависит от многих факторов [2], основные среди них – длительность и компенсация СД (чаще декомпенсация), а также наличие или отсутствие тяжелых коморбидных состояний [3, 4]. При СД ведущим и наиболее значимым фактором, инициирующим как прямое, так и опосредованное повреждение сердечной мышцы, является гипергликемия. Она способствует поражению миокарда и усиливает отрицательное влияние других факторов сердечно-сосудистого риска [2, 5]. S. Naffner и соавт. еще в 1998 г. установили повышенную частоту встречаемости атеросклероза еще до клинической манифестации диабета [6, 7]. Необходимо отметить, что представ-

ленная R.A. DeFronzo и соавт. в 1992 г. модель развития сахарного диабета актуальна и в настоящее время (рис. 1).

В то же время пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями находятся в группе риска развития СД 2 типа.

У взрослых проблема поздней диагностики и лечения СД связана с недостаточным уровнем профилактики сердечно-сосудистой патологии. Опаснейшими последствиями глобальной эпидемии СД, с одной стороны, являются его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей [1, 8], с другой – остеопороз и кальциноз.

Еще в 1999 г. Е.Л. Насонов предложил отнести к кальций-дефицитным состояниям сердечно-сосудистые заболевания (без четкого уточнения генеза), дегенеративные заболевания позвоночника и суставов, а также остеопороз, служащие наиболее частыми проявлениями инволютивной патологии. Во многом это обусловлено сходством патогенеза атеросклероза и остеопороза, при которых повре-



жденные моноцитарные клетки в одном случае дифференцируются в сосудистой стенке в макрофагоподобные пенные клетки, в другом – в остеокласты.

Эпидемиологические данные позволяют предположить, что возрастание частоты встречаемости остеопороза, эктопической кальцификации и атеросклероза у одних и тех же пациентов объясняется не только неспецифическими возрастными факторами, ассоциированными с независимым накоплением этих патологических состояний в пожилом возрасте. Вероятно, существует и общая патогенетическая основа указанных состояний.

Долгое время развитие кальциноза коронарных артерий представлялось пассивным дегенеративным процессом, конечной стадией атеросклероза, что подтверждалось корреляцией степени кальциноза с возрастом пациентов [9]. На сегодняшний день считается, что кальциноз артерий является активным процессом, в основе которого лежат механизмы, регулирующие обмен кальция в организме, в частности механизмы роста и формирования костей [10, 11]. При этом кальцинированное поражение артерий, приводящее к формированию вещества костной плотности, возможно только при наличии других факторов риска атеросклероза. И.В. Сергиенко и соавт. указали на то, что отложение кальция в атеросклеротических бляшках начинается на стадии формирования липидных полос и продолжается на всех остальных этапах атерогенеза [12].

Таким образом, атеросклероз рассматривается как хронический воспалительный процесс, индуцирующий остеогенную дифференцировку гладкомышечных клеток сосудов, приводящую к кальцинозу коронарных артерий. В свою очередь кальциноз может индуцировать воспалительные изменения, способствуя дальнейшему отложению кальция в атеросклеротических бляшках, то есть прогрессированию процесса [13].

В настоящее время выделяют два морфологических типа кальциноза коронарных артерий: атеросклеротическая кальцификация с преимущественным поражением интимы и кальциноз медиального слоя артерий. При первом типе происходит индукция остеогенной дифференциации гладкомышечных клеток сосудов медиаторами воспаления и липидами атеросклеротических бляшек [14]. Развитие кальциноза медиального слоя артерий ассоциировано с преклонным возрастом, диабетом и хроническим заболеванием почек. Ранее считавшийся доброкачественным процессом кальциноз медики повышает жесткость артерий, что увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15]. В обоих случаях кальциноз коронарных артерий приводит к снижению эластичности стенки артерии, патологическим вазомоторным ответам и нарушению перфузии миокарда [16]. Это происходит на фоне других кардиальных изменений.

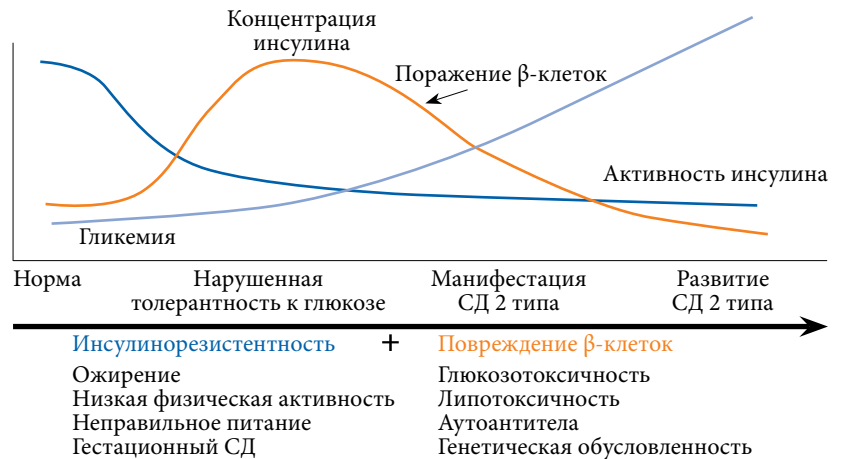


Рис. 1. Стадии развития СД 2 типа

В развитии кальциноза важную роль играют остеопонтин, остеопротегерин, RANKL, фетuin А, костные морфогенетические белки. Все эти вещества вырабатываются в сосудистой стенке при прогрессировании атеросклероза. В ряде исследований выявлена связь между уровнем остеопонтина и уровнем коронарного кальция, измеренного с помощью мультиспиральной компьютерной томографии [17–19]. Поэтому остеопонтин предложено рассматривать как независимый фактор риска возникновения сердечно-сосудистых событий. Показано, что остеопонтин и костный морфогенетический белок 7 определяют дифференциацию гладкомышечных клеток сосудов в остеобластоподобные клетки, которые в свою очередь индуцируют процессы отложения кальция в стенке сосудов [20, 21]. В то же время остеопротегерин, фетuin А, пирофосфаты и остеоонектин выступают в качестве ингибиторов сосудистой кальцификации [22–24].

Большинство исследователей считают, что основную роль в кальцификации атеросклеротических бляшек играют белки костного матрикса, функция которых регулируется индукторами и ингибиторами кальцификации (остеоонектином, остеоопонтином, остеопротегерином и др.). В норме между ними существует баланс. При его нарушении в сторону индукторов кальциноза может развиваться кальциноз коронарных артерий. Необходимо отметить, что точные механизмы действия и значение маркеров кальцификации находятся на стадии изучения.

В 1994 г. N.D. Wong и соавт. установили, что кальциноз коронарных артерий встречается более чем у 90% мужчин и более чем у 67% женщин старше 70 лет [25]. В 2019 г. в аналогичной работе F. Wang и соавт. показано, что развитие кальцинированных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях чаще наблюдалось в возрасте 53 лет у мужчин и 62 лет у женщин. К 64 годам у мужчин и 73 годам у женщин встречаемость кальциноза коронарных артерий ККА достигала 75% [26].



Риск развития кальциноза коронарных артерий выше у лиц с увеличенным индексом массы тела, что характерно для пациентов с СД 2 типа, и артериальным давлением, дислипидемией, нарушением толерантности к углеводам, то есть с компонентами метаболического синдрома, а также с наследственной предрасположенностью, хронической болезнью почек, высоким уровнем фибриногена и повышенным уровнем С-реактивного белка [2, 27, 28]. Все это общепризнанные факторы риска развития атеросклероза. Важную роль также играют другие факторы, например курение [29].

Согласно результатам крупного исследования EPIC-Heidelberg, в которое были включены 24 тыс. человек в возрасте от 35 до 64 лет, употребление кальциевых добавок достоверно может увеличивать риск развития инфаркта миокарда [30]. Некоторые авторы сообщили об увеличении риска инфаркта миокарда при употреблении кальциевых добавок более чем 800 мг/сут [13]. Получены также противоположные данные. Так, употребление кальция с пищей не оказывало значительного влияния на кальциноз сосудов и сердечно-сосудистые события [31].

Важно напомнить, что медиальный кальциноз, или артериосклероз Менкеберга, – макроангиопатия, развивающаяся преимущественно на фоне сахарного диабета. Однако она может также быть лекарственно-индуцированной, например витамином D, варфарином.

Коронарный кальций служит маркером интенсивности коронарного атеросклероза. Установлено, что он является предиктором прогрессирования атеросклероза [32, 33]. Так, в исследовании P. Raggi и соавт. продемонстрировано, что у лиц с бессимптомным течением атеросклероза оценка коронарного кальция позволяла предсказать вероятность развития инфаркта миокарда в течение трех лет наблюдения. В то же время традиционные показатели липидного обмена оказались неэффективными в отношении прогнозирования сосудистых катастроф [34]. У пациентов с развившимся инфарктом миокарда в период наблюдения степень прогрессирования кальциноза коронарных артерий была значительно выше.

В ряде исследований выявлено, что костная и сосудистая ткани имеют ряд общих морфологических и молекулярных свойств. Сосудистый кальцинат состоит из тех же компонентов, что и костная ткань, – солей кальция, фосфатов, связанных с гидроксиапатитом, остеопонтина, костного морфогенного белка, матричного Gla-белка, коллагена I, остеоонектина, остеокальцина и др. [35]. К общим факторам риска развития остеопороза и сосудистых заболеваний помимо курения, сахарного диабета, почечной недостаточности следует отнести хроническое воспаление, оксидативный стресс, патологические состояния, которые ассоциируются с дефицитом эстрогенов, гиповитаминозы С, D, К [36].

Таким образом, в настоящее время актуальна концепция, в соответствии с которой сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз связаны посредством маркеров, одновременно влияющих на сосудистые и костные клетки [37].

Доказано, что скорость снижения костной массы пропорциональна степени прогрессирования атеросклеротического процесса [38–40].

Вместе с тем существует мнение, что данная закономерность характерна только для женщин пожилого возраста. Так, С.М. Kammerer и соавт. отметили, что только у женщин старшей возрастной группы имела место корреляция минеральной плотности костной ткани с изменениями сосудистой стенки сонных артерий [41]. У более молодых получены противоположные данные. С помощью электронно-лучевой компьютерной томографии выявлена связь между снижением минеральной плотности костной ткани в позвоночнике, проксимальном отделе бедренной кости и увеличением содержания кальция в коронарных артериях [36]. Показано, что низкая минеральная плотность кости у пожилых является независимым и более важным фактором риска сердечно-сосудистой смерти, чем такие компоненты метаболического синдрома, как повышенные артериальное давление и уровень холестерина в крови [31].

Оксидативный стресс ингибирует дифференциацию остеобластов кости и стромальных клеток костного мозга. Такой ответ на оксидативный стресс отчасти объясняет кальцификацию сосудов и дефект кальцификации кости. Через оксидативный стресс реализуется воздействие и воспалительных медиаторов, например фактора некроза опухоли α , который дозозависимым образом влияет на сосудистую кальцификацию [14].

Таким образом, крайне важен комплексный подход к курации пациентов, своевременное и как можно более раннее назначение адекватной сахароснижающей, гиполипидемической, антирезорбтивной и симптоматической терапии.

Наибольшее число исследований было выполнено с бисфосфонатами (БФ). Эффективность БФ в замедлении потери костной массы и предотвращении риска переломов доказана в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях, поэтому они наиболее часто используются для лечения остеопороза, а алендронат считается золотым стандартом терапии остеопороза [42].

Бисфосфонаты – это синтетические аналоги пирофосфатов, природных ингибиторов костной минерализации. Их структура сходна со структурой костного минерала гидроксиапатита, что определяет устойчивость препаратов этой группы к химическому и ферментативному гидролизу и способность адсорбироваться на поверхности гидроксиапатитных кристаллов, препятствуя их росту. Структура различных бисфосфонатов представлена на рис. 2.



Прирост минеральной плотности кости при применении БФ обусловлен их способностью восстанавливать положительный баланс между процессами ремоделирования: формированием и резорбцией, которую они подавляют посредством прямого воздействия на остеокласты. БФ нарушают функциональную активность остеокластов и индуцируют апоптоз.

Способы воздействия БФ на остеокластогенез определяет строение их молекулы (присутствие в структуре атома азота или аминогруппы). Так, не содержащие аминогруппу препараты (этидронат, клондронат, тилудронат) превращаются в аденозин-5'-(β,γ-дихлорометил) трифосфат (аналог аденозинтрифосфата), который, проникая в остеокласты, нарушает их функциональную активность и снижает жизнеспособность [43]. Присутствие в структуре БФ азота или аминогруппы значительно увеличивает их антирезорбтивную активность за счет воздействия на каскад мевалонатного пути биосинтеза холестерина (рис. 3), являющегося также точкой приложения статинов – препаратов, применяемых для лечения гиперхолестеринемии. Биосинтез холестерина происходит в несколько этапов. Сначала 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) под влиянием ГМГ-КоА-редуктазы превращается в мевалонат. Этот этап подавляется статинами. Далее мевалонат трансформируется в геранилпирофосфат, а затем в фарнезилпирофосфат при участии фарнезилпирофосфатсинтетазы – ключевого фермента, регулирующего клеточные процессы, необходимые для функционирования и выживаемости остеокластов. БФ непосредственно подавляют активность этого фермента [44]. В завершение образуется сквален и, наконец, холестерин.

Установлено, что эффективно воздействовать на остеокластогенез путем активизации апоптоза остеокластов *in vitro* в равной степени способны как БФ, так и статины [45].

Проводились исследования в отношении влияния БФ на развитие и снижение прогрессирования атеросклероза.

Механизмы действия БФ на сосудистую стенку оценены в экспериментальных исследованиях. Показано, что препараты способны аккумулироваться в интиме или меди независимо от наличия атеросклеротического повреждения из-за высокого сродства с гидроксиапатитом. БФ тормозят формирование пенных клеток, блокируют кальциевые каналы гладкомышечных клеток артерий, уменьшая перегрузку клетки кальцием [46]. У кроликов с гиперхолестеринемией и установленными стентами в подвздошной артерии введение липосомного клондроната или алендроната приводило к значительному уменьшению количества моноцитов и макрофагов, а также к подавлению гиперплазии неоинтимы вблизи стента [47]. Дозозависимое влияние БФ на пролиферацию, адгезию, миграцию и микроструктуру гладкомышечных клеток было выявлено у крыс при введении золедроновой кислоты [48]. В более позднем исследовании было оценено влияние золедроновой кислоты на фибро-

бласты – клетки, которые играют ключевую роль в неоинтимальной гиперплазии и ремоделировании сосудов [49]. Показано, что типичная морфология фибробластных клеток изменялась после воздействия золедроната: культивируемые фибробласты дозозависимо ингибировали пролиферацию клеток вследствие остановки клеточного цикла в S-фазе.

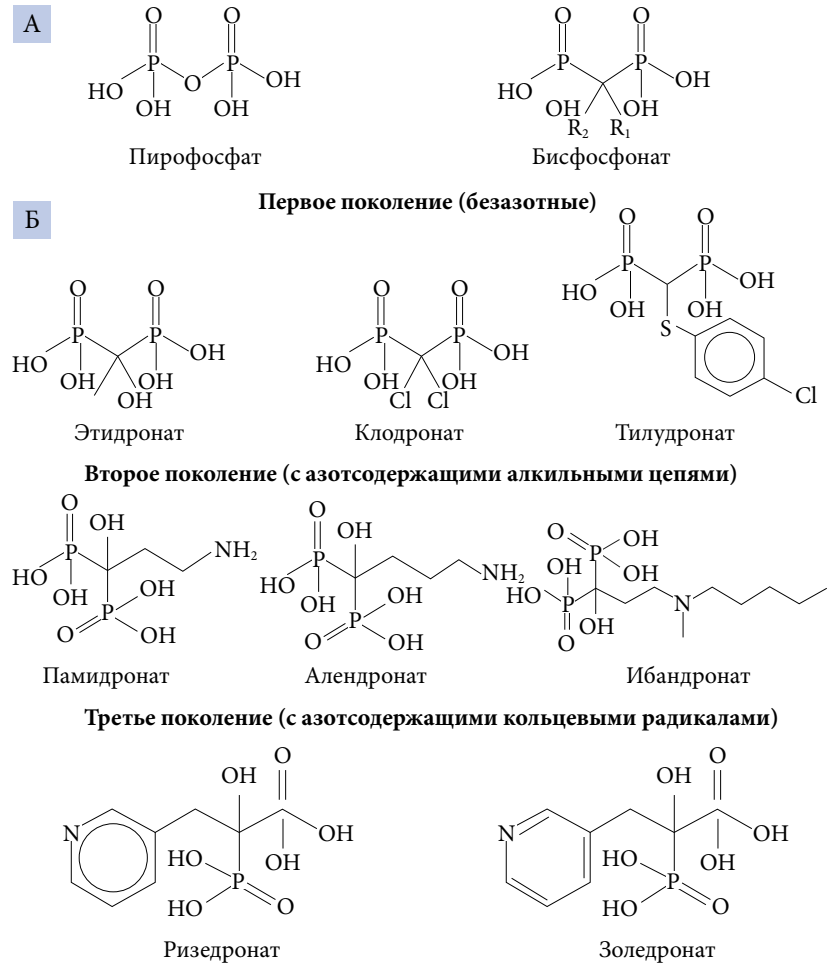


Рис. 2. Молекулярная структура пирофосфата и бисфосфоната (А) и структурные формулы разных поколений бисфосфонатов (Б)

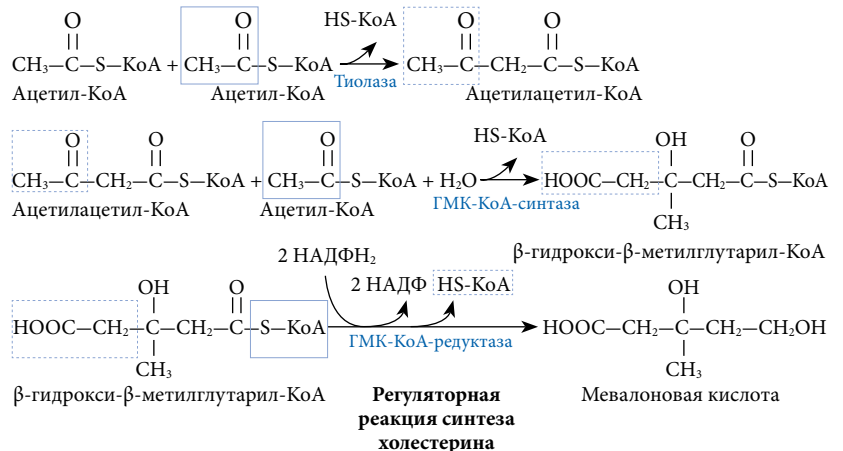


Рис. 3. Синтез холестерина



Активность миграции клеток зависела от дозы золедроната [49, 50]. Это можно рассматривать как класс-эффект препаратов золедроновой кислоты в дозе 5 мг/100 мл, применяемой для лечения остеопороза. Бисфосфонаты были обнаружены в кальцинированных атеросклеротических бляшках у животных [49, 51]. Накопление БФ в артериях, пораженных атеросклерозом, объясняют их связью с кальцифицированным атероматозным поражением из-за высокого сродства с гидроксипатитом и кальцием. Однако в ряде исследований БФ (этидронат и памидронат) были выявлены в высоких концентрациях и в не пораженных атеросклерозом сосудах, в частности в аорте у мышей и артериях молочной железы человека [52]. Эффект накопления БФ в здоровых сосудах может быть следствием подавления атерогенеза на раннем этапе.

При изучении влияния на толщину комплекса «интима – медиа» сонной артерии и на показатели липидного обмена двух БФ, применяемых внутривенно, – золедроната (5 мг один в год) и ибандроната (3 мг один раз в три месяца) установлено, что через год от начала терапии его толщина уменьшилась в обеих группах. Однако статистическая значимость различий была достигнута лишь в группе золедроновой кислоты. В обеих группах также было отмечено повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и его соотношения с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности ($p < 0,01$). Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности также наблюдалось в обеих группах. Однако статистическая значимость была достигнута только в группе золедроновой кислоты ($p < 0,05$). В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение уровня фактора роста фибробластов 23, а также повышение уровня склеростина, более выраженное в группе золедроновой кислоты [53].

Ассоциация приема азотсодержащих бисфосфонатов (алендроната, ризедроната, ибандроната, золедроната (см. рис. 2)) с кальцификацией аортального и митрального клапанов, грудного отдела аорты, коронарных артерий, диагностированной при помощи

компьютерной томографии, была изучена в крупном исследовании MESA. В одной из ветвей исследования у 3710 женщин, стратифицированных по возрасту, после поправок на демографические данные, индекс массы тела, уровень холестерина, статус курения, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, прием менопаузальной гормональной терапии, а также терапии антигипертензивными (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента) и гиполипидемическими (статины) препаратами, применение БФ привело к снижению частоты сердечно-сосудистой кальцификации у пациенток 65 лет и старше. Однако у женщин моложе 65 лет подбного эффекта отмечено не было. Разницу в действии у относительно молодых и пожилых женщин авторы исследования объясняли более длительным приемом препаратов пожилыми и необходимостью длительной терапии для проявления антиатеросклеротического эффекта БФ [54].

Анализ результатов исследований 2000–2014 гг., проведенный С. Caffarelli и соавт., свидетельствует о положительном влиянии БФ на течение как атеросклероза, так и медикальциноза с указанием на возможную роль различных цитокинов, в том числе остеопротегерина [55].

Применение золедроновой кислоты в дозе 5 мг/100 мл эффективно для лечения остеопороза, профилактики остеопоротических переломов и предотвращения кальцификации сосудов.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлены как оригинальные препараты золедроновой кислоты, так и их дженерики (Остеостатикс раствор для инфузий 5 мг/100 мл рег. № ЛП 005585 от 13.06.2019, ООО «Фарм-Синтез», Россия).

Суммируя влияние БФ на сосудистую стенку, продемонстрированное в экспериментальных исследованиях, можно заключить, что они оказывают как прямое, так и не прямое воздействие, связанное со снижением костной резорбции, уменьшением элиминации кальция из костной ткани и депонированием его в сосудистой стенке, подавлением воспаления в атеросклеротических бляшках и ее стабилизацией.

Литература

1. <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-world-wide-2000-2019>. Дата доступа 27.11.2022.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.
3. Htay T., Soe K., Lopez-Perez A., et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *Curr. Cardiol. Rep.* 2019; 21 (6): 45.
4. Caussy C., Aubin A., Loomba R. The relationship between type 2 diabetes, nafld, and cardiovascular risk. *Curr. Diab. Rep.* 2021; 21 (5): 15.
5. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Синтез оксида азота в эндотелии сосудов у больных СД 2-го типа. *Клиническая медицина.* 2005; 28: 62–68.
6. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (4): 229–234.
7. Haffner S.M., Stern M.P., Hazuda H. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA.* 1990; 263 (21): 2893–2898.



8. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Халимов Ю.Ш. и др. Кардиологические аспекты сахарного диабета 2 типа. М.: Перо, 2018.
9. Abedin M., Tintut Y., Demer L.L., et al. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24 (7): 1161–1170.
10. Leopold J.A. Vascular calcification: mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification. *Trends Cardiovasc. Med.* 2015; 25 (4): 267–274.
11. Wu M., Liu Y., Zhong C., et al. Osteoporosis was associated with severe abdominal aortic calcification based on a cross-sectional study. *Arch. Osteoporos.* 2021; 16 (1): 79.
12. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные теории патогенеза, диагностики и лечения: монография. М.: ПатиСС, 2017.
13. Lui W., Zhang Y., Yu C.M., et al. Current understanding of coronary artery calcification. *J. Geriatr. Cardiol.* 2015; 12 (6): 668–675.
14. Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ. Res.* 2006; 99 (10): 1044–1059.
15. Kalra S.S., Shanahan C.M. Vascular calcification and hypertension: cause and effect. *Ann. Med.* 2012; 44 (1): 85–92.
16. Wang L., Jerosch-Herold M., Jacobs D.R., et al. Coronary artery calcification and myocardial perfusion in asymptomatic adults: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (5): 1018–1026.
17. Uz O., Kardeşoğlu E., Yiğiner O., et al. The relationship between coronary calcification and the metabolic markers of osteopontin, fetuin-A, and visfatin. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2009; 37 (6): 397–402.
18. Minoretti P., Falcone C., Calcagnino M., et al. Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (7): 802–807.
19. Ohmori R., Momiyama Y., Taniguchi H., et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2003; 170 (2): 333–337.
20. Shao J.S., Cai J., Towler D.A. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (7): 1423–1430.
21. Dorai H., Vukicevic S., Sampath T.K. Bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1) inhibits smooth muscle cell proliferation and stimulates the expression of markers that are characteristic of SMC phenotype in vitro. *J. Cell. Physiol.* 2000; 184 (1): 37–45.
22. Габбасов З.А., Агапов А.А., Сабурова О.С. и др. Циркулирующие стромальные остеонектин-положительные клетки-предшественники и стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. *Кардиологический вестник.* 2006; 1 (1): 10–13.
23. Гагарина Н.В., Сеницын В.Е., Терновой С.К. Кальциноз коронарных артерий: методы диагностики, клинические результаты, практическая значимость. *Медицинская визуализация.* 2000; 3: 23–28.
24. Дрыгина Л.Б., Корсакова Н.Е. Роль белков костного матрикса в регуляции сосудистой кальцификации. *Клинико-лабораторный консилиум.* 2009; 5 (30): 14–20.
25. Wong N.D., Kouwabunpat D., Vo A.N., et al. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors. *Am. Heart J.* 1994; 127 (2): 422–430.
26. Wang F., Rozanski A., Dey D., et al. Age- and gender-adjusted percentiles for number of calcified plaques in coronary artery calcium scanning. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2019; 13 (6): 319–324.
27. Kronmal R.A., McClelland R.L., Detrano R., et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2007; 115 (21): 2722–2730.
28. Petrova N.L., Shanahan C.M. Neuropathy and the vascular-bone axis in diabetes: lessons from Charcot osteoarthropathy. *Osteoporos. Int.* 2014; 25 (4): 1197–1207.
29. Van Dort M.J., Driessen J.H.M., Geusens P., et al. Association between vertebral fractures and coronary artery calcification in current and former smokers in the ECLIPSE cohort. *Osteoporos. Int.* 2020; 31 (2): 297–305.
30. Li K., Kaaks R., Linseisen J., Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart.* 2012; 98 (12): 920–925.
31. Spence L.A., Weaver C.M. Calcium intake, vascular calcification, and vascular disease. *Nutr. Rev.* 2013; 71 (1): 15–22.
32. Folsom A.R., Kronmal R.A., Detrano R.C., et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (12): 1333–1339.
33. Shemesh J., Morag-Koren N., Goldbourt U., et al. Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2004; 22 (3): 605–610.
34. Raggi P., Callister T.Q., Shaw L.J. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24 (7): 1272–1277.
35. Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Семисостова Е.Ф. и др. Атеросклероз и остеопороз: общий взгляд на проблему. *Терапевтический архив.* 2006; 10: 81–85.



36. Hofbauer L.C., Brueck C.C., Shanahan C.M., et al. Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos. Int.* 2007; 18 (3): 251–259.
37. Mody N., Tintut Y., Radcliff K., Demer L.L. Vascular calcification and its relation to bone calcification: possible underlying mechanisms. *J. Nucl. Cardiol.* 2003; 10 (2): 177–183.
38. Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A., et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif. Tissue Int.* 2001; 68 (5): 271–276.
39. Hak A.E., Pols H.A., van Hemert A.M., et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20 (8): 1926–1931.
40. Bagger Y.Z., Tanko L.B., Alexandersen P., et al. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J. Intern. Med.* 2006; 259 (6): 598–605.
41. Kammerer C.M., Dualan A.A., Samollow P.B., et al. Bone mineral density, carotid artery intimal medial thickness, and the vitamin D receptor BsmI polymorphism in Mexican American women. *Calcif. Tissue Int.* 2004; 75 (4): 292–298.
42. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2019; 30 (1): 3–44.
43. Frith J.C., Mönkkönen J., Blackburn G., et al. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to atoxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J. Bone Miner. Res.* 1997; 12 (9): 1358–1367.
44. Ridley A.J., Hall A. The small GTP-binding protein who regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. *Cell.* 1992; 70 (3): 389–399.
45. Van Beek E., Pieterman E., Cohen L., et al. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 264 (1): 108–111.
46. Bevilacqua M., Dominguez L.J., Rosini S., Barbaggio M. Bisphosphonates and atherosclerosis: why? *Lupus.* 2005; 14 (9): 773–779.
47. Danenberg H.D., Golomb G., Groothuis A., et al. Liposomal alendronate inhibits systemic innate immunity and reduces in-stent neointimal hyperplasia in rabbits. *Circulation.* 2003; 108 (22): 2798–2804.
48. Wu L., Zhu L., Shi W.H., et al. Zoledronate inhibits the proliferation, adhesion and migration of vascular smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 602 (1): 124–131.
49. Zhao Z., Shen W., Zhu H., et al. Zoledronate inhibits fibroblasts proliferation and activation via targeting TGF- β signaling pathway. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018; 12: 3021–3031.
50. Billington E.O., Reid I.R. Benefits of bisphosphonate therapy: beyond the skeleton. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2020; 18 (5): 587–596.
51. Myers D.T., Karvelis K.C. Incidental detection of calcified dialysis graft on Tc-99m MDP bone scan. *Clin. Nucl. Med.* 1998; 23 (3): 173–174.
52. Ylitalo R., Kalliovalkama J., Wu X., et al. Accumulation of bisphosphonates in human artery and their effects on human and rat arterial function in vitro. *Pharmacol. Toxicol.* 1998; 83 (3): 125–131.
53. Gonnelli S., Caffarelli C., Tanzilli L., et al. Effects of intravenous zoledronate and ibandronate on carotid intima-media thickness, lipids and FGF-23 in postmenopausal osteoporotic women. *Bone.* 2014; 61: 27–32.
54. Elmariah S., Delaney J.A., O'Brien K.D., et al. Bisphosphonate use and prevalence of valvular and vascular calcification in women. MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56 (21): 1752–1759.
55. Caffarelli C., Montagnani A., Nuti R., Gonnelli S. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies. *Clin. Interv. Aging.* 2017; 12: 1819–1828.

Osteoporosis and Vascular Calcification in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Ye.V. Doskina, PhD, Ye.S. Ilina

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education

Contact person: Yelena V. Doskina, evd-evd20008@yandex.ru

Calcification of the arteries is an active process, which is based on the mechanisms that regulate the exchange of calcium in the body, in particular, the mechanisms of growth and formation of bones. Osteopontin, osteoprotegerin, RANKL, fetuin A, bone morphogenetic proteins play a role in the development of calcification. All these substances are produced in the vascular wall during the progression of atherosclerosis. There is a high risk of coronary artery calcification in people with a high body mass index (which is typical for patients with type 2 diabetes mellitus), high blood pressure, dyslipidemia, impaired carbohydrate tolerance – components of the metabolic syndrome, as well as family predisposition, chronic kidney disease, high levels of fibrinogen and increased levels of C-reactive protein. It is extremely important to take an integrated approach in the curation of patients, timely early appointment of adequate hypoglycemic, hypolipidemic, antiresorptive and symptomatic therapy.

Key words: diabetes mellitus, osteoporosis, calcinosis, zoledronic acid

ОСТЕОСТАТИКС^{1,2}

золедроновая кислота 5 мг

СТАРТ НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

ОСТЕОПОРОЗА

ХРУП КРЕПКОСТЬ



- **НАДЕЖНЫЙ КОНТРОЛЬ ОСТЕОПОРОЗА:**
высокая антирезорбтивная активность
- **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:**
1 инфузия в год

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости)
- Профилактика последующих (новых) остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости
- Остеопороз у мужчин
- Профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов
- Профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией)
- Костная болезнь Педжета



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

¹ Регистрационное удостоверение №ЛП-005585
² Информация для специалистов здравоохранения



Тиреоидные гормоны и гипотиреоз

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. Тиреоидные гормоны и гипотиреоз. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (41): 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-41-32-36

Заболевания щитовидной железы приобретают все более широкую распространенность. До настоящего времени остается много нерешенных вопросов, в основном о причинах развития патологии и методах ее лечения.

В структуре заболеваний щитовидной железы лидирует гипотиреоз. Знание клинического течения гипотиреоза, лабораторной диагностики и трактовки ее результатов необходимо врачу любой специальности. Пациенты с гипотиреозом нуждаются в постоянной гормональной заместительной терапии. Жизненно важным лекарственным препаратом является тироксин.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, тироксин

Тиреоидные гормоны (ТГ) трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) регулируют жизненно важные физиологические функции организма, такие как рост, физическое и умственное развитие, энергетический обмен в частности и обмен веществ в целом [1]. Эффекты тиреоидных гормонов реализуются на геномном и негеномном уровнях. Они взаимодействуют с клеточными мембранами, клеточными органоидами и многими другими структурами. Свободные ТГ, в частности Т3, пассивно проникают через клеточную мембрану, связываются в ядре клетки с тиреоидными рецепторами, которые представляют собой лиганд-зависимые факторы транскрипции, ассоциированные с хроматином и ядерными белками. Собранные таким образом гетеродимеры связываются с участками ДНК, после чего происходят активация гена и синтез специфического белка [2]. ТГ являются важными гормонами для реализации ядерных процессов.

Негеномные эффекты тиреоидных гормонов довольно обширны. К ним относятся регуляция внутриклеточного уровня некоторых ионов [3], скорости транспорта глюкозы в клетку [4], повы-

шение противовирусной интерфероновой активности клетки [5] и др. Они также способны быстро менять количество адренергических рецепторов на поверхности клеток [6]. Механизмы большинства негеномных эффектов ТГ плохо изучены. Для ряда таких эффектов также пока не установлены места связывания, то есть рецепторы. На периферии под действием дейодиназы Т4 превращается в Т3. Активность данного фермента регулируется уровнем свободного Т4 (св. Т4) и уровнем реверсивного Т3 [7]. Давно известно влияние тиреоидных гормонов на клеточное и тканевое дыхание. Среди механизмов указано повышение активности аденозиндифосфата – аденозинтрифосфата (АДФ – АТФ) (адениннуклеотидтранслоказы), вследствие чего происходят ускорение поглощения митохондриями АДФ, активация цикла Кребса с увеличением количества доноров электронов, усиление поглощения остатков фосфорной кислоты, стимуляция АТФ-синтазы и цепи транспорта электронов.

К. Ојамаа и соавт. установили, что добавление Т3 к гладкомышечным клеткам аорты вызывает их расслабление [8]. Полагают, что данный эффект



может способствовать снижению диастолического давления или возрастанию минутного сердечного объема при гипертиреозе. Точные механизмы влияния тиреоидных гормонов на гладкомышечные клетки неизвестны.

Заболевания щитовидной железы относятся к числу наиболее часто встречающихся эндокринных расстройств [9].

Диагностика и лечение тиреоидной патологии базируются на оценке функциональных тестов.

Для обнаружения структурных изменений щитовидной железы используют разные визуализирующие методы.

Современные методы лабораторной диагностики позволяют обнаружить незначительные изменения функции щитовидной железы и диагностировать тиреоидную патологию на ранней стадии. Так, важной вехой в эндокринологии стало появление иммуноферментного анализа (ИФА). С его помощью можно получить информацию о развитии патологии на доклиническом этапе. Данный высокочувствительный и высокоспецифичный анализ основан на связывании антигенов и антител в пробе с дальнейшим выявлением их ферментной меткой. ИФА позволяет точно устанавливать уровни гормонов в крови.

Важно отметить, что методы последнего поколения дают возможность определять уровни гормонов до 0,001 мМЕ/л [10].

Исследование содержания тиреотропного гормона (ТТГ) необходимо для диагностики первичного гипотиреоза или гипертиреоза, контроля лечения гипотиреоза и функции щитовидной железы у проживающих в эндемичной зоне, у лиц с аутоиммунными нетиреоидными заболеваниями, пожилого возраста, с гиперлипидемией и др.

Уровень св. Т4 определяется с целью диагностики изменения функции щитовидной железы как при гипертиреозе, так и при гипотиреозе. Он может быть увеличен при эутиреоидной патологии щитовидной железы:

- ✓ при повышении уровня тироксинсвязывающего глобулина;
- ✓ семейной дисальбуминемической гипертироксинемии;
- ✓ нарушении связывания Т4, обусловленном аутоантителами;
- ✓ генерализованной резистентности к ТГ;
- ✓ приеме Т4;
- ✓ транзиторных острых заболеваний.

Снижение уровня св. Т4 при эутиреозе может быть следствием:

- ✓ йодной недостаточности;
- ✓ лечения триiodтиронином.

Аутоиммунный тиреоидит

При аутоиммунном тиреоидите образуются антитела к различным тиреоидным антигенам. Наибольшее клиническое значение имеют антитела

к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) [11].

Повышенный уровень анти тиреоидных антител отмечается при таких заболеваниях, как аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото), послеродовый тиреоидит, полигландулярные аутоиммунные синдромы.

АТ-ТГ и АТ-ТПО определяются более чем у 90% лиц с аутоиммунной патологией щитовидной железы. Их выявление помогает диагностировать причину гипотиреоза. Кроме того, контроль уровня анти тиреоидных антител позволяет обнаружить прогрессирование тиреоидита [12] и тенденцию к развитию гипотиреоза, послеродовый тиреоидит, полигландулярные аутоиммунные синдромы.

Аутоиммунный тиреоидит впервые был описан в 1912 г. японским врачом и ученым Хакару Хашимото. Впоследствии заболевание было названо в его честь. Ученый сообщил о четырех пациентах, у которых при гистологическом исследовании ткани щитовидной железы были обнаружены атрофия паренхиматозных клеток, диффузная лимфоцитарная инфильтрация, фиброз и увеличение числа оксифильных клеток (клеток Гюртле) [13].

Частота встречаемости аутоиммунного тиреоидита составляет 3–4%, клинически выраженных форм – 1%. При этом количество женщин с аутоиммунным тиреоидитом в четыре – восемь раз превышает количество мужчин. Чаще всего болезнь диагностируется у женщин старше 60 лет – 6–11% [14].

Заболевание развивается на фоне генетически детерминированного дефекта иммунного ответа, ассоциированного с HLA-антигенами комплекса гистосовместимости. Нарушение в системе иммунорегуляции и неблагоприятное воздействие факторов внешней среды приводят к Т-лимфоцитарной агрессии против собственных тиреоцитов и их разрушению. Специфические иммуноглобулины образуют комплексы со структурными единицами тиреоцитов, что приводит к уменьшению объема функциональной ткани и выработки тиреоидных гормонов. В результате структурно-функциональных изменений развивается гипотиреоз с повышением уровня ТТГ.

Аутоиммунный тиреоидит все чаще встречается в виде семейных форм [15]. У пациентов с повышенной частотой обнаруживаются гаплотипы HLA-DR3, DR5, B8. У 50% родственников больных аутоиммунным тиреоидитом определяются циркулирующие антитела к щитовидной железе. Кроме того, у одного и того же пациента или в пределах одной семьи наблюдается сочетание аутоиммунного тиреоидита с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как пернициозная анемия, аутоиммунный первичный гипокортицизм, хронический аутоиммунный гепатит, сахарный диабет 1 типа, витилиго, ревматоидный артрит [16].



В связи с частыми случаями возникновения болезни у близких родственников наследственный фактор остается как предположение [17]. Четкий механизм наследственной предрасположенности не установлен.

Гипотиреоз

Гипотиреоз является вторым по распространенности после сахарного диабета эндокринным синдромом. Большинство случаев гипотиреоза приходится на первичный. Чаще всего гипотиреоз развивается вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита. Гипотиреоз может быть результатом оперативного лечения щитовидной железы и лечения радиоактивным йодом.

Период перехода аутоиммунного тиреоидита в гипотиреоз достаточно длительный. Критерии его диагностики четко не определены, и это затрудняет оценку эпидемиологической ситуации в отношении аутоиммунного тиреоидита [18].

Диагностика гипотиреоза включает определение концентрации ТТГ, св. Т4 и св. Т3.

Для подтверждения аутоиммунной природы заболевания определяют титр АТ-ТПО.

При субклиническом гипотиреозе в крови выявляется высокий уровень ТТГ и нормальные уровни Т3 и Т4.

Высокие уровни АТ-ТПО могут свидетельствовать о более быстром деструктивном процессе.

При субклиническом гипотиреозе и высоких титрах АТ-ТПО рекомендуется более частый контроль функции щитовидной железы, чтобы не упустить развития явного гипотиреоза.

Однако своевременное выявление гипотиреоза является непростой задачей. Сложность диагностики заключается в разнообразии и неспецифичности его симптомов из-за воздействия тиреоидных гормонов практически на все органы и системы.

Выраженность проявлений тиреоидной недостаточности может быть различной и не всегда коррелировать с лабораторными изменениями.

Как было сказано ранее, тиреоидные гормоны, в частности Т3, влияют на геном клетки, в том числе на ферментативную активность.

Недостаточность тиреоидных гормонов при гипотиреозе является причиной уменьшения выработки

ряда клеточных ферментов. Это приводит к снижению обменных процессов и значительно уменьшению потребности в кислороде, замедлению окислительно-восстановительных реакций и, как следствие, показателей основного обмена. Происходит торможение процессов и синтеза, и катаболизма.

Универсальным признаком гипотиреоза считается муцинозный отек (микседема), выраженность которого зависит от степени тиреоидной недостаточности. Нарушение обмена гликозаминогликанов – продуктов белкового распада (производных протеина, глюконовой и хондроитинсерной кислот) приводит к инфильтрации слизистых оболочек, кожи и подкожной клетчатки, мышц, миокарда. Нарушение водно-солевого обмена усугубляется избытком вазопрессина и недостатком предсердного натрийуретического фактора, что вызывает накопление внесосудистой жидкости и натрия [19].

В клинической картине могут быть представлены разные симптомы, так как процесс распространяется на все органы и системы. Пациенты часто жалуются на проблему одного органа или какой-то определенной системы (сердечно-сосудистой, желудочно-кишечного тракта или др.). Это затрудняет диагностику, особенно у пожилых и полиморбидных больных.

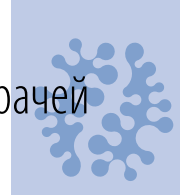
Как следствие, даже появилось понятие «маски гипотиреоза».

В настоящее время выделяют следующие маски гипотиреоза [20–25]:

- кардиологические (нейроциркуляторная дистония, ишемическая болезнь сердца, гипертензия по диастолическому типу, дислипидемия, миокардит, гидроперикард);
- гастроэнтерологические (запоры, желчнокаменная болезнь, гепатит, гипокинезия желчевыводящих путей и кишечника);
- ревматологические (полиартрит, полисиндром, остеоартроз, полисерозит);
- дерматологические (алопеция, гиперкератоз, онихолизис);
- психиатрические (деменция и депрессия);
- гинекологические (бесплодие, нарушение менструального цикла);
- гематологические (анемии).

Таблица 1. Начальный этап заместительной терапии гипотиреоза

Популяция	Доза
Больные без кардиальной патологии моложе 50 лет	Дозу рассчитывают исходя из 1,6–1,8 мкг/кг идеального веса Ориентировочная начальная доза для женщин – 75–100 мкг/сут, для мужчин – 100–150 мкг/сут
Больные с кардиальной патологией или старше 55 лет	Дозу рассчитывают исходя из 0,9 мкг/кг идеального веса Начальная доза – 25 мкг/сут Дозу увеличивают постепенно по 25 мкг с интервалом два месяца до нормализации уровня ТТГ в крови При появлении или ухудшении кардиальных симптомов корректируют кардиальную терапию



Из-за многообразия масок гипотиреоза пациент может оказаться на приеме у врача любой специальности или одновременно наблюдаться у нескольких специалистов. Поэтому каждый врач должен учитывать особенности течения гипотиреоза и не исключать его наличия у больного.

Лечение

Целью лечения гипотиреоза являются исчезновение клинических симптомов и стойкое поддержание уровня ТТГ в пределах референсных значений (0,4–4,0 мЕ/л).

При гипотиреозе применяется препарат L-тироксина (табл. 1). Это синтетический препарат гормона щитовидной железы, левовращающий изомер Т4.

Ориентировочная суточная доза тироксина должна быть определена для каждого пациента индивидуально. Она может быть рассчитана исходя из 1,6–1,8 мкг/кг массы тела. Данный коэффициент используется при лечении пациентов с послеоперационным гипотиреозом, а также лиц моложе 50 лет без сердечно-сосудистых заболеваний. Однако чаще при подборе дозы препарата врач ориентируется на уровень ТТГ. Заместительная терапия при аутоиммунном тиреоидите требует подбора дозы по уровню ТТГ, так как степень деструкции и объем нефункционирующей ткани определить невозможно. Тироксин иногда назначается с небольших доз с последующей титрацией в зависимости от уровня ТТГ.

Контроль ТТГ нужно проводить не реже одного раза в месяц.

Тироксин следует принимать один раз в день утром натощак за 30–40 минут до еды.

При лечении больных гипотиреозом с сердечной патологией и старше 50 лет необходимо проявлять большую осторожность из-за высокой вероятности развития побочных эффектов. Избыток тироксина в крови увеличивает частоту сердечных сокращений, усиливает сократимость миокарда. При этом повышается потребность мышцы сердца в кислороде, что может ухудшить ее кровоснабжение. В этом случае ориентировочный расчет суточной дозы тироксина проводится исходя из 0,9 мкг/кг массы тела.

Особого внимания заслуживает компенсация гипотиреоза во время беременности. В этот период потребность в тироксине в среднем возрастает на 45%, что требует адекватной коррекции дозы препарата. Сразу после родов дозу уменьшают.

Литература

1. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. М.: Медицина, 2000.
2. Lazar M., Chin W. Nuclear thyroid hormone receptors. J. Clin. 1990; 86 (6): 1777–1782.
3. Baskurt O.K., Levi E., Temizer A., et al. In vitro effects of thyroxine on the mechanical properties of erythrocytes. Life Sci. 1990; 46 (20): 1471–1477.

Таблица 2. Эквидозы Левитирин и количество содержащегося в них активного вещества, мкг

Часть таблетки	Доза		
	50	100	150
1/4	12,5	25	37,5
1/2	25	50	75
3/4	37,5	75	112,5
4/4	50	100	150

Пациенты с гипотиреозом должны получать заместительную гормональную терапию пожизненно. Индивидуальная доза может значительно отличаться от расчетной.


Даже при правильно подобранной дозе рекомендован регулярный контроль ТТГ. Некоторым больным может потребоваться коррекция дозы и через годы от начала терапии.

Левитирин

Левитирин (левотироксин натрия) компании «ПРИМАФАРМ» по своему действию идентичен действию тироксина, вырабатываемого щитовидной железой человека. Левитирин выпускается в дозах 50, 100 и 150 мкг. Независимо от дозы таблетка разделена на четыре равные части – эквидозы. Каждая такая часть содержит 1/4 общей дозы, что обеспечивает легкую титрацию (табл. 2).

В большинстве случаев пациентам трудно выполнять рекомендации по приему препарата из-за необходимости многократного дробления таблеток до получения адекватной дозы. Препарат Левитирин решает эту проблему.

Левитирин входит в Федеральный перечень жизненно важных препаратов и представлен во всех региональных стандартах лечения гипотиреоза.

Развитие отечественной фармацевтической промышленности как наукоемкого и высокотехнологичного сектора экономики страны является залогом лекарственной безопасности, особенно в современных условиях сложной политической ситуации и санкционного режима. Решение связанных с этим вопросов требует комплексного подхода, активного взаимодействия государства и участников рынка, системного подхода и координации усилий по реализации лекарственного импортозамещения, создания условий для повышения инновационной активности фармацевтических компаний. 



- Segal J., Inghar S.H. Stimulation by triiodothyronine of the in vitro uptake of sugars by rat thymocytes. J. Clin. Invest. 1979; 63 (3): 507–515.
- Lin H.Y., Thacore H.R., Davis F.B., Davis P.J. Thyroid hormone analogues potentiate the antiviral action of interferon-gamma by two mechanisms. J. Cell. Physiol. 1996; 167 (2): 269–276.
- Vassy R., Nicolas P., Yin Y.L., Perret G.Y. Nongenomic effect of triiodothyronine on cell surface beta-adrenoceptors in cultured embryonic cardiac myocytes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1997; 214 (4): 352–358.
- Siegrist-Kaiser C.A., Juge-Aubry C., Tranter M.P., et al. Thyroxine-dependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes. A novel, extranuclear action of thyroid hormone. J. Biol. Chem. 1990; 265 (9): 5296–5302.
- Ojaama K., Balkman C., Klein I.L. Acute effects of triiodothyronine on arterial smooth muscle cells. Ann. Thorac. Surg. 1993; 56 (1 Suppl.): S61–66.
- Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
- Андилевич Л.М., Ягудина Л.А. Практическое применение иммуноферментного анализа в диагностике заболеваний. Практическая медицина. 2014; 3 (79): 28–34.
- Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. М.: РКИ Соверо пресс, 2002.
- Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. Eur. J. Endocrinol. 2014; 170 (6): 241–252.
- Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Archiv für Klinische Chirurgie; 1912; 97: 219–248.
- Ковалева Н.И., Корнеева Н.А. Аутоиммунный тиреоидит. Современные методы диагностики и лечения. Лекарственный вестник. 2006; 3 (7): 22.
- Matsuura N., Yamada Y., Nohara Y., et al. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. N. Engl. J. Med. 1980; 303 (13): 738–741.
- Балоболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремнинская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреология. М.: Медицина, 2007. С. 255–259.
- Лисенкова Л.А., Балалаева Р.И. Генеалогические аспекты изучения тиреоидной патологии у детей. Вопросы охраны материнства и детства. 1976; 2: 27–30.
- McLachlan S.M., Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. Endocr. Rev. 2014; 35 (1): 59–105.
- Петунина Н.А. Гипотиреоз. Consilium Medicum. 2008; 10 (9): 83–87.
- Sharma A.K., Arya R., Mehta R., et al. Hypothyroidism and cardiovascular disease: factors, mechanism and future perspectives. Curr. Med. Chem. 2013; 20 (35): 4411–4418.
- Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Гагарина А.А. и др. Особенности суточного профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от состояния функции щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник. 2018; 21 (4): 57–64.
- Капранова И.Ю. Показатели липидного профиля и функциональное состояние миокарда у женщин с гипотиреозом. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2014; 2 (7): 60–63.
- Николаева А.В., Пименов Л.Т., Дударев М.В. Параметры липидемии, коронарного кровотока и глобальная продольная сократимость миокарда у больных с сочетанием субклинического гипотиреоза и стенокардии напряжения. Атеросклероз и дислипидемии. 2019; 36 (3): 37–44.
- Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А. и др. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. Российский кардиологический журнал. 2019; 24 (5): 74–81.
- Будневский А.В., Кравченко А.Я., Дробышева Е.С., Феськова А.А. Субклинический гипотиреоз как одна из причин дислипидемии. Клиническая медицина. 2015; 93 (1): 13–17.

Thyroid Hormones and Hypothyroidism

S.V. Podachina, PhD, I.V. Solovyova

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

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

Thyroid diseases are becoming more widespread.

To date, there are many unresolved issues, mainly concerning the causes of the development of pathology and methods of its treatment.

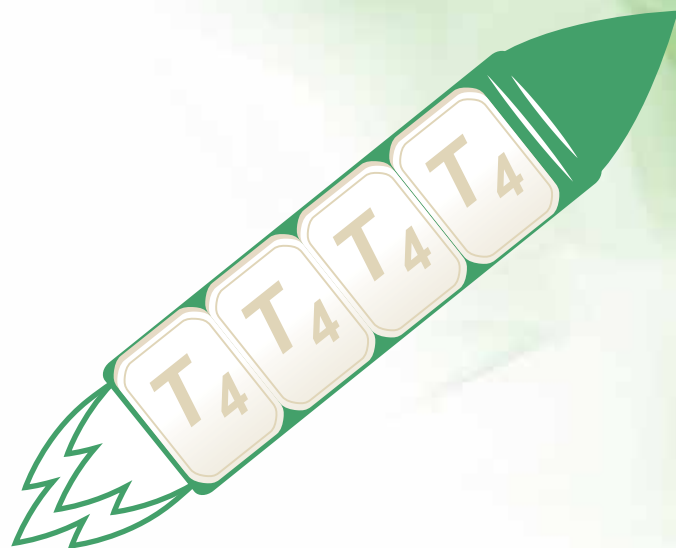
Hypothyroidism is the leader in the structure of thyroid diseases. The knowledge of hypothyroidism clinical course, laboratory diagnostics and interpretation of its results is necessary for a doctor of any speciality. Patients with hypothyroidism need constant hormone replacement therapy. Thyroxine is a vital drug.

Key words: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, thyroxine

ЛЕВИТИРИН® – УДАЧНЫЙ СТАРТ!

Левитирин обеспечивает
точность подбора терапии

	50 мкг	100 мкг	150 мкг
1/4	12,5	25	37,5
1/2	25	50	75
3/4	37,5	75	112,5
1 таб.	50	100	150



Реклама

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕВИТИРИН

Торговое наименование: Левитирин. МНН: Левотироксин натрия. Фармако-терапевтическая группа: препараты для лечения заболеваний щитовидной железы; гормоны щитовидной железы. АТХ код: Н03АА01. Лекарственная форма: Прямоугольные таблетки с тремя насечками на каждой стороне и тиснением Т4 на обеих сторонах каждой четверти таблетки 50 мг, 100 мг, и 150 мг. РУ: ЛП-№(001160)-(РГ-РУ) Показания к применению: Лечение эутиреоидного зоба; Профилактика рецидива после хирургического лечения эутиреоидного зоба; В комплексной терапии тиреотоксикоза;

Супрессивная терапия рака щитовидной железы; Тест тиреоидной супрессии. Противопоказания: Гиперчувствительность к левотироксину натрия и/или к любому из вспомогательных веществ; Нелеченый тиреотоксикоз; Нелеченая гипофизарная недостаточность; Нелеченая надпочечниковая недостаточность; Применение в период беременности в комбинации с антитиреоидными средствами; Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

Информация предназначена для медицинских работников

Адрес завода-изготовителя: ООО «Фармасинтез-Тюмень» 625059, Россия, г. Тюмень, 7 км. Велижанского Тракта, д. 2. Тел.: +7 (3452) 550-145, 694-510, info-pst@pharmasyntez.com

Официальный дистрибьютор: ООО «Примафарм» 121248, г. Москва, ул. 1-я Бородинская, д. 2А, эт. 6, помещ. I комн.5, часть комнат 8, 9; info@primapharm.ru



Распространенность, возможные механизмы развития и предикторы эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф., Г.П. Генс, д.м.н., проф., А.А. Кожевников

Адрес для переписки: Александр Алексеевич Кожевников, kaaruds@yandex.ru

Для цитирования: Мкртумян А.М., Генс Г.П., Кожевников А.А. Распространенность, возможные механизмы развития и предикторы эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (41): 38–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-41-38-44

Эндокринные иммуноопосредованные нежелательные явления (ЭИОНЯ) развиваются у 10–20% пациентов, получающих ингибиторы CTLA-4 и/или PD-1/PD-L1. Тяжелые эндокринные осложнения регистрируются примерно у 1,0%, однако в отдельных исследованиях эта цифра достигает 7,8%. Наиболее вероятно возникновение ЭИОНЯ при использовании комбинации анти-CTLA-4- и анти-PD-1/PD-L1-препаратов. Риску поражения преимущественно подвержены щитовидная железа, гипофиз, надпочечники и поджелудочная железа. Описаны также единичные случаи развития болезни Кушинга, гиперпаратиреоза, несахарного диабета и гипоталамической дисфункции. Предполагают, что ЭИОНЯ вызваны потерей толерантности иммунной системы к антигенам эндокринных органов и связаны с экспрессией контрольных точек иммунного ответа на органах-мишенях, классом лекарственных антител к данным молекулам и наличием лимфоцитарной инфильтрации органов-мишеней. Более половины ЭИОНЯ характеризуются симптоматическим течением и негативно влияют на качество жизни. Своевременное выявление и назначение лечения способствуют облегчению симптомов. Развитие ЭИОНЯ отражает активацию иммунной системы и ассоциируется с увеличением общей выживаемости. Изучение клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных предикторов позволяет выявить группы пациентов, у которых ожидается наиболее эффективный противоопухолевый ответ и высокая вероятность развития ЭИОНЯ. К возможным маркерам эндокринных осложнений терапии ингибиторами иммунных контрольных точек относят лимфоцитоз, эозинофилию, что связывают с пролиферацией клеток, участвующих в воспалении эндокринных органов, а также снижение уровня лактатдегидрогеназы, отражающей степень распространенности меланомы. Ожирение является протективным фактором и ассоциируется с некоторым возрастанием риска ЭИОНЯ из-за повышенной экспрессии PD-L1 у данных пациентов.

Ключевые слова: эндокринные иммуноопосредованные нежелательные явления, CTLA-4, PD-1, PD-L1, ингибиторы иммунных контрольных точек, контрольные точки иммунного ответа, эпидемиология, механизмы, предикторы, качество жизни

Введение

В 2010 г. на конгрессе Американского общества клинической онкологии произошло событие, которое послужило началом бурного развития иммунотерапии злокачественных опухолей. Согласно результатам исследования S. O'Day и соавт., ингибитор иммунных контрольных точек (ИИКТ) ипилимумаб на 32–34%

увеличивал общую выживаемость по сравнению с вакциной gp100 у пациентов с нерезектабельной метастатической меланомой третьей и четвертой стадий [1]. За предшествующие 30 лет изучения подходов к лечению меланомы подобный успех не был продемонстрирован ни в одном из более чем 70 рандомизированных исследований [2]. Последующие наблюдения подтвердили



Таблица 1. Ингибиторы иммунных контрольных точек, уже зарегистрированные или находящиеся в процессе регистрации в Российской Федерации

Группа ИИКТ	Молекула-мишень	Международное непатентованное название препарата	Торговое название препарата	Класс антитела	Страна-производитель
Ингибиторы CTLA-4	CTLA-4	Ипилимумаб	Ервой	IgG1	Пуэрто-Рико
Ингибиторы PD-1/PD-L1	PD-1	Ниволумаб	Опдиво	IgG4	США
		Пембролизумаб	Китруда	IgG4	Ирландия
		Пролголимаб	Пемброриа*	IgG4	Россия
			Фортека	IgG1	Россия
	PD-L1	Атезолизумаб	Тецентрик	IgG1	Германия, Швейцария
		Авелумаб	Бавенсио	IgG1	Швейцария
		Дурвалумаб	Имфинзи	IgG1	США

* В процессе регистрации.

Таблица 2. Частота развития эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Тип эИОНЯ	Степень эИОНЯ	Частота выявления в разных группах ИИКТ, %		
		анти-CTLA-4	анти-PD-1/PD-L1	анти-PD-1/PD-L1 + анти-CTLA-4
Гипофизит	Любая	1,80–5,60	0,30–1,10	7,68–10,50
	Серьезная (≥ 3)	0,78–2,06	< 0,10–0,60	1,66–2,36
Гипотиреоз	Любая	2,50–3,80	3,90–8,50	10,20–16,40
	Серьезная (≥ 3)	0–0,40	0–0,80	0–0,08
Тиреотоксикоз	Любая	0,20–1,70	0,60–3,70	8,00–11,10
	Серьезная (≥ 3)	0,10–0,20	0–0,47	0,66–1,31
Сахарный диабет	Любая	0–0,52	0,20–4,86	2,00–3,37
	Серьезная (≥ 3)	0–0,06	0–0,49	0,47–1,96
Первичная надпочечниковая недостаточность	Любая	0,70–1,40	0,70–2,00	4,20–7,60
	Серьезная (≥ 3)	0,20	0,20	Нет данных

перспективность ИИКТ – пятилетняя выживаемость при метастатической меланоме увеличилась до 21% [3]. Интерес к ИИКТ не угасает и по настоящее время. Так, 2/3 продолжающихся исследований в онкологии посвящены именно этому направлению терапии [4].

Согласно данным государственного реестра лекарственных средств на декабрь 2022 г., в России зарегистрированы ИИКТ, которые блокируют протеин 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), или взаимодействие между протеином программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) и лигандом 1 программируемой клеточной смерти (PD-L1) (табл. 1). Преимуществом, равно как и недостатком ИИКТ, является их неселективность к типу опухоли и тканям организма [5]. Активация иммунной системы приводит к развитию аутоиммунного воспаления различных органов – иммуноопосредованным нежелательным явлениям (ИОНЯ).

Исторически так сложилось, что большее внимание исследователей обращено на острые ИОНЯ вследствие их ургентности и клинической выраженности. Однако в последнее время все чаще акцент делается на изучении хронических ИОНЯ ввиду их большей распространенности – 35–40% случаев [6–8]. Поражение эндокринной системы принимает хроническую форму в 80–100% случаев. На его долю приходится 20–44% хронических ИОНЯ [6, 8].

Данный обзор посвящен эндокринным ИОНЯ (эИОНЯ) – их распространенности, механизмам развития и возможным предикторам.

Эпидемиология эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Согласно данным разных исследователей, совокупная частота эИОНЯ варьируется от 10 до 20%, хотя сообщалось и о 40% случаев [9–13].

У 57% пациентов эИОНЯ сопровождаются симптомами, но, как правило, умеренно выраженными [9]. Согласно данным метаанализа, серьезные эИОНЯ – третьей и четвертой степени по Общим терминологическим критериям для оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) пятой версии, то есть жизнеугрожающие или серьезно влияющие на повседневную деятельность, требующие госпитализации, выявляются у 1% больных [14]. В отдельных рандомизированных контролируемых исследованиях частота подобных осложнений достигала 3,9–7,8% (ипилимумаб 3 и 10 мг/кг соответственно) [11, 15].

Профиль эндокринопатий различается между группами ИИКТ (табл. 2) [16]. Чаще всего выявляется поражение щитовидной железы и аденогипофиза, реже – надпочечников и β-клеток поджелудочной железы [17]. Описаны единичные случаи развития болезни Кушинга, первичного гиперпаратиреоза, несахарного диабета и гипоталамической дисфункции [9, 17, 18].

Тиреопатии могут манифестировать в виде гипотиреоза, тиреотоксикоза и транзиторного тиреоидита [19]. Последнее состояние характеризуется дебютом в виде тиреотоксикоза с последующим переходом в гипотиреоз. Поражение щитовидной и поджелу-



дочной желез чаще наблюдается при монотерапии анти-PD-1/PD-L1-препаратами, чем анти-CTLA-4-препаратами (см. табл. 2). Развитие гипопизита характерно для анти-CTLA-4. Как правило, в таких случаях наблюдается недостаточность адренокортикотропного гормона, которой нередко сопутствует дефицит тиреотропного и гонадотропных гормонов [9, 20, 21]. При использовании ингибиторов PD-1/PD-L1 обычно возникает изолированный вторичный гипокортицизм [20]. Количество случаев первичной надпочечниковой недостаточности сопоставимо для обеих групп ИИКТ. Применение комбинации анти-PD-1/PD-L1 и анти-CTLA-4 сопровождается увеличением частоты ЭИОНЯ, в том числе серьезных (третьей степени и более по STCAE 5.0) (см. табл. 2) [16].

Действие ингибиторов иммунных контрольных точек и возможные механизмы развития эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений

CTLA-4 и PD-1 отвечают за регуляцию иммунной реакции на двух уровнях. Молекула CTLA-4 действует на начальных стадиях иммунного ответа и препятствует активации потенциально аутореактивных Т-лимфоцитов в регионарных для опухоли лимфоузлах [22]. PD-1 экспрессируются на поверхности уже активированных Т-лимфоцитов [22]. Связывание их с лигандами PD-L1 и PD-L2, находящимися, например, на поверхности опухолевых клеток, вызывает истощение Т-лимфоцитов и их апоптоз, что останавливает иммунную реакцию [23]. Таким образом, ингибирование CTLA-4 приводит к экспансии определенных Т-клеточных популяций и формированию противоопухолевого ответа, а нарушение взаимодействия между PD-1 и PD-L1/L2 реактивирует CD8-Т-лимфоциты, которые инфильтрируют опухоль [24].

Поскольку контрольные точки иммунного ответа отвечают за сохранение иммунной толерантности к тканям собственного организма, их блокада может сопровождаться развитием ИОНЯ вследствие аутоиммунных реакций. Маловероятно, что существует универсальное объяснение возникновения ИОНЯ. Скорее всего, в их патогенезе играют роль связанные и не связанные с опухолью факторы [7].

Профиль ЭИОНЯ различен у разных групп ИИКТ. Это может быть связано с механизмами действия препаратов. Так, в ходе гистологического исследования была обнаружена экспрессия CTLA-4 клетками аденогипофиза, что может объяснять высокую частоту гипопизитов при ингибировании данной иммунной конечной точки [25].

Предполагается, что развитие гипопизита после введения анти-CTLA-4 обусловлено формированием иммунных комплексов и запуском реакции гиперчувствительности II с активацией комплемента, повреждением клеток, миграцией макрофагов в область воспаления, фагоцитозом и развитием лимфоцитарной инфильтрации гипофиза (четвертый тип гиперчувствительности) [25]. Аналогичным образом

может объясняться частота возникновения тиреоидной дисфункции после введения анти-PD-1/PD-L1. В тканях здоровых щитовидных желез без признаков лимфоцитарной инфильтрации, полученных от пациентов с нормальным уровнем антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), была обнаружена экспрессия PD-L1 и PD-L2 (последнего в относительно высокой степени) [26]. Эти данные согласуются с данными метаанализа, согласно которым гипотиреоз чаще встречался при применении ингибиторов PD-1, чем при использовании ингибиторов PD-L1 [27]. Анти-PD-1-препараты связываются как с PD-L1, так и с PD-L2, причем с последним в большей степени, что предопределяет развитие более выраженного иммунного ответа [22]. В другом метаанализе тиреотоксикоз в пять раз чаще возникал при использовании анти-PD-1-препаратов, чем при применении анти-PD-L1-препаратов [28]. Однако частота возникновения гипотиреоза не различалась между группами [28]. У лиц с сахарным диабетом 1 типа отмечалась высокая экспрессия PD-L1, в то время как у здоровых, носителей антител к β -клеткам и пациентов с сахарным диабетом 2 типа данная молекула в клетках островков не была обнаружена [29]. Полученные результаты соотносятся с тем, что иммуноопосредованный сахарный диабет чаще возникает вследствие терапии анти-PD-1/PD-L1 и крайне редко при монотерапии анти-CTLA-4 (см. табл. 2).

Необходимо отметить, что гипотеза экспрессии иммунных контрольных точек на эндокринных органах как причины ЭИОНЯ не полностью объясняет их развитие. Так, гипопизиты могут возникать и на фоне терапии анти-PD-1/PD-L1, хотя реже, чем после введения анти-CTLA-4. Однако экспрессия PD-L1 выявлялась только в аденомах гипофиза с лимфоцитарной инфильтрацией, преимущественно гормонально-активных, в то время как в здоровой ткани гипофиза эта иммунная контрольная точка не встречалась [30–32]. Некоторые исследователи не обнаружили PD-L1 ни в одном из 49 образцов эндокринных тканей (щитовидная железа, гипофиз, надпочечник, поджелудочная железа, паращитовидная железа), хотя анти-PD-1/PD-L1 ассоциируются с их поражением [16, 32, 33]. Анализ ИОНЯ позволяет предположить, что токсическому воздействию ИИКТ часто подвергаются органы, которые предрасположены к развитию аутоиммунного процесса, особенно вялотекущего, например щитовидная железа [7].

Мощным стимулятором экспрессии PD-L1 является интерферон γ , выделяемый Th1-лимфоцитами для привлечения и активации клеток в области опухоли и CD8-Т-лимфоцитами после стимуляции антигенами Т-клеточного рецептора или воздействия интерлейкинов 12 и 18 [24, 29]. Это позволяет предположить, что для развития ИОНЯ вследствие терапии анти-PD-1/PD-L1 требуется не только экспрессия PD-L1, но и исходная инфильтрация ткани лимфоцитами. Косвенно это подтверждает, что у опухолей с выраженной экспрессией PD-L1, но без инфильтра-



ции CD8-Т-лимфоцитами, ответа на терапию анти-PD-1/PD-L1 не ожидается, за исключением лимфомы Ходжкина с постоянной экспрессией PD-L1 [34].

Таким образом, различия в профиле безопасности могут быть связаны с тем, что анти-PD-1/PD-L1 усиливают активность исходных реактивных Т-лимфоцитов, инфильтрирующих орган, а анти-CTLA-4 участвуют в активации новых эффекторных Т-клеток [23].

Риск развития эИОНЯ также может зависеть от класса антител ИИКТ. Так, в исследованиях ипилимумаба (иммуноглобулин (Ig) G1 антитело) гипопифизиты встречались у 9,1% пациентов, тремелимумаба (IgG2b) – у 1,3% [20]. IgG1 по сравнению с IgG2 более активно формирует мембраноатакующий комплекс системы комплемента, что может объяснять представленные выше результаты [35]. IgG4 в отличие от IgG1 также слабо активирует систему комплемента, что может быть причиной более благоприятного профиля эИОНЯ у ниволумаба и пембролизумаба [23]. Следует отметить, что при использовании пролголимаба (IgG1) гипотиреоз и тиреотоксикоз регистрировались чаще, чем у других анти-PD-1 IgG4-антител (см. табл. 2) [36]. Тем не менее данная теория до конца не может объяснить различие в частоте эИОНЯ между ИИКТ, поскольку антитела к PD-L1 относятся к классу IgG1, но их профиль в отношении эИОНЯ сопоставим с таковым IgG4-антител к PD-1.

Практическая значимость изучения эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Как было отмечено выше, эИОНЯ составляют значительную часть хронических ИОНЯ, изучение которых несколько отставало от изучения острых ИОНЯ. Причинами тому могли быть менее выраженная клиническая картина хронических ИОНЯ, ограниченная продолжительность жизни пациентов, затрудняющая долговременное наблюдение данных осложнений, наличие сопутствующих заболеваний, затрудняющих своевременное выявление хронических ИОНЯ.

Установлено, что подавляющее большинство эИОНЯ относятся к первой и второй степени по СТСАЕ и проявляются неспецифично [37]. В связи с этим может возникнуть вопрос этического характера: поскольку основной задачей лечения хронических эндокринопатий является профилактика долгосрочных осложнений, насколько целесообразно выявление хронических эИОНЯ и их лечение у пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни? Например, больным сахарным диабетом при ожидаемой продолжительности жизни менее пяти лет допускается устанавливать нестрогие цели лечения, что может облегчить диагностическую и лекарственную нагрузку, снизить риск развития осложнений [38].

Однако существует несколько аргументов в пользу периодического гормонального обследования пациентов. Увеличение использования ИИКТ в онкологической практике означает, что и число ИОНЯ будет повышаться [39]. Среди хронических иммуно-

опосредованных осложнений эИОНЯ чаще остальных ИОНЯ были представлены симптомами второй степени и более [40]. Эндокринные ИОНЯ существенно влияют на качество жизни пациентов, однако редко приводят к фатальным осложнениям [41]. Большинство пациентов, получавших ИИКТ, отмечали улучшение самочувствия после начала лечения эндокринных нарушений [9]. Таким образом, адекватное ведение выявленной эндокринной патологии может сохранить качество жизни онкологических пациентов, что так же важно, как увеличение продолжительности жизни и времени до прогрессирования [42–44].

Благодаря развитию ИИКТ-терапии шанс войти в долгосрочную ремиссию получили 20–30% пациентов с прогрессивными формами злокачественных новообразований [45]. Следовательно, раннее выявление эИОНЯ может оказать влияние не только на качество их жизни, но и на долгосрочный исход. Согласно данным метаанализа, развитие ИОНЯ ассоциируется с большей общей выживаемостью пациентов, поскольку это отражает более агрессивный Т-клеточный иммунный ответ [46]. Важно отметить, что выраженные ИОНЯ (третьей – пятой степени) значимо не влияли на продолжительность жизни больных [46]. Наиболее сильно показатели выживаемости были связаны с ИОНЯ со стороны кожи и эндокринной системы [46]. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что эИОНЯ в целом и гипопифизит, а также тиреопатии в частности ассоциировались с увеличением продолжительности жизни онкопациентов [9, 47–51]. Это позволяет сделать вывод, что в ходе изучения эИОНЯ могут быть выявлены группы пациентов, у которых будет ожидать наибольший эффект от терапии ИИКТ.

Предикторы развития эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Первым шагом в стратегии борьбы с ИОНЯ является идентификация факторов риска их возникновения [52]. Наиболее прагматичными, на наш взгляд, могут стать показатели, используемые в общепринятой клинической практике: клинико-anamнестические и рутинные лабораторно-инструментальные.

С учетом того что ИИКТ влияют на реактивность иммунной системы, следует ожидать определенных изменений в клеточном составе крови и появления антител к собственным тканям. Так, развитию ИОНЯ часто предшествуют лимфоцитоз, эозинофилия и низкая концентрация лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови или снижение ее в процессе лечения [53]. Мониторинг данных показателей представляется логичным, так как лимфоцитоз может отражать активацию Т-лимфоцитов [54]. Эозинофилия может наблюдаться при хронической надпочечниковой недостаточности или свидетельствовать об инфильтрации эозинофилами щитовидной железы, как при хроническом аутоиммунном тиреоидите [55]. Повышение уровня ЛДГ ассоциируется с метастазирова-



нием меланомы и более негативным прогнозом, а ее снижение в процессе терапии – с редукцией метастазов вследствие развития иммунного ответа [56, 57]. Наличие АТ-ТПО и АТ-ТГ в крови может быть признаком развития аутоиммунной реакции против тиреоцитов. В некоторых исследованиях исходное наличие данных антител ассоциировалось с более частым развитием дисфункции щитовидной железы – 20–80 против 1–8% у лиц без тиреоидных антител [58, 59].

По-видимому, в возникновении эИОНЯ также играют роль состояния, связанные с повышенным аутоиммунным риском и системным воспалением. Так, большая частота эИОНЯ отмечалась у женщин в период менопаузы, чем у женщин в постменопаузе и мужчин – 33 против 12 и 10% соответственно ($p = 0,003$) [60]. Данные результаты представляются логичными, поскольку известно, что женщины более склонны к развитию аутоиммунных заболеваний [61]. Саркопения увеличивает риск возникновения ИОНЯ практически в четыре раза,

при этом независимо от наличия других факторов риска [62]. Ожирение ассоциируется с более благоприятным прогнозом у пациентов и предрасположенностью к развитию ИОНЯ вследствие повышения экспрессии PD-1 на CD8-Т-лимфоцитах [63, 64].

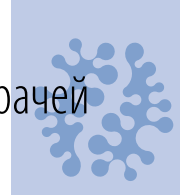
Заключение

Активация иммунного ответа при применении ИИКТ часто осложняется развитием хронических эИОНЯ, которые способны негативно повлиять на качество жизни пациентов.

Использование доступных маркеров может помочь установить группы высокого риска возникновения эИОНЯ, которым требуется мониторинг эндокринной функции для раннего выявления осложнений и назначения лечения с целью облегчения состояния. Для выявления наиболее перспективных предикторов планируется провести ретроспективное и проспективное исследования связи между клиническими, анамнестическими, лабораторными и инструментальными показателями и развитием эИОНЯ. ☼

Литература

1. O'Day S., Hodi F.S., McDermott D.F., et al. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study comparing monotherapy with ipilimumab or gp100 peptide vaccine and the combination in patients with previously treated, unresectable stage III or IV melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (18 Suppl.): 4.
2. Alexander W. The Checkpoint immunotherapy revolution: what started as a trickle has become a flood, despite some daunting adverse effects; new drugs, indications, and combinations continue to emerge. *P. T.* 2016; 41 (3): 185–191.
3. Soerensen A.V., Ellebaek E., Bastholt L., et al. Improved progression-free long-term survival of a nation-wide patient population with metastatic melanoma. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (9): 2591.
4. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 3801.
5. Villadolid J., Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. Transl. Lung Cancer Res.* 2015; 4 (5): 560–575.
6. Patrinely Jr. J.R., Johnson R., Lawless A.R., et al. Chronic immune-related adverse events following adjuvant anti-PD-1 therapy for high-risk resected melanoma. *JAMA Oncol.* 2021; 7 (5): 744–748.
7. Johnson D.B., Nebhan C.A., Moslehi J.J., Balko J.M. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2022; 19 (4): 254–267.
8. Schulz T.U., Zierold S., Sachse M.M., et al. Persistent immune-related adverse events after cessation of checkpoint inhibitor therapy: prevalence and impact on patients' health-related quality of life. *Eur. J. Cancer.* 2022; 176: 88–99.
9. Al Ashi S.I., Thapa B., Flores M., et al. Endocrine toxicity and outcomes in patients with metastatic malignancies treated with immune checkpoint inhibitors. *J. Endocr. Soc.* 2021; 5 (8): bvab100.
10. Hattersley R., Nana M., Lansdown A.J. Endocrine complications of immunotherapies: a review. *Clin. Med. (Lond)*. 2021; 21 (2): e212–e222.
11. Eggermont A.M.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.-J., et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1845–1855.
12. Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А. и др. Иммуноопосредованная эндокринопатия у пациентов на фоне лечения ингибиторами контрольных точек. *Медицинский совет.* 2020; (9): 16–24.
13. Поддубская Е.В., Секачева М.И., Гурьянова А.А. Эндокринологические осложнения ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты одноцентрового исследования. *Сеченовский вестник.* 2019; 10 (4): 4–11.
14. Gomes-Lima C.J., Kwagyan J., King F., et al. A comprehensive meta-analysis of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors and outcomes in head and neck cancer and lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (15 Suppl.): e14096.
15. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (8): 711–723.
16. Stelmachowska-Banaś M., Czajka-Oraniec I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review. *Endocr. Connect.* 2020; 9 (10): R207–R228.
17. Wright J.J., Powers A.C., Johnson D.B. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021; 17 (7): 389–399.



18. Tshuma N., Glynn N., Evanson J., et al. Hypophysitis and severe hypothalamic dysfunction associated with anti-programmed cell death ligand 1 antibody treatment. *Eur. J. Cancer.* 2018; 104: 247–249.
19. Zhan L., Feng H.-F., Liu H.-Q., et al. Immune checkpoint inhibitors-related thyroid dysfunction: epidemiology, clinical presentation, possible pathogenesis, and management. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021; 12: 649863.
20. Arima H., Iwama S., Inaba H., et al. Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. *Endocr. J.* 2019; 66 (7): 581–586.
21. Byun D.J., Wolchok J.D., Rosenberg L.M., Girotra M. Cancer immunotherapy – immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017; 13 (4): 195–207.
22. Buchbinder E.I., Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am. J. Clin. Oncol.* 2016; 39 (1): 98–106.
23. Fernandes S., Varlamov E.V., McCartney S., Fleseriu M. A Novel etiology of hypophysitis: immune checkpoint inhibitors. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2020; 49 (3): 387–399.
24. Wei S.C., Duffy C.R., Allison J.P. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov.* 2018; 8 (9): 1069–1086.
25. Caturegli P., Di Dalmazi G., Lombardi M., et al. Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade: insights into pathogenesis from an autopsy series. *Am. J. Pathol.* 2016; 186 (12): 3225–3235.
26. Yamauchi I., Sakane Y., Fukuda Y., et al. Clinical features of nivolumab-induced thyroiditis: a case series study. *Thyroid.* 2017; 27 (7): 894–901.
27. Sonpavde I.G.P., Grivas P., Lin Y., et al. Immune-related adverse events with PD-1 versus PD-L1 inhibitors: a meta-analysis of 8730 patients from clinical trials. *Future Oncol.* 2021; 17 (19): 2545–2558.
28. Barroso-Sousa R., Barry W.T., Garrido-Castro A.C., et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4 (2): 173–182.
29. Osum K.C., Burrack A.L., Martinov T., et al. Interferon-gamma drives programmed death-ligand 1 expression on islet β cells to limit T cell function during autoimmune diabetes. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 8295.
30. Mei Y., Bi W.L., Greenwald N.F., et al. Increased expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in human pituitary tumors. *Oncotarget.* 2016; 7 (47): 76565–76576.
31. Goyal I., Pandey M.R., Sharma R., et al. The side effects of immune checkpoint inhibitor therapy on the endocrine system. *Indian J. Med. Res.* 2021; 154 (4): 559–570.
32. Pollack R., Kagan M., Dresner-Pollack R., Neuman T. PD-L1 expression in normal endocrine tissues is not increased despite high incidence of PD-1 inhibitor-associated endocrinopathies. *Endocr. Pract.* 2021; 27 (1): 34–37.
33. Umeguchi H., Takenoshita H., Inoue H. et al. Autoimmune-related primary hypoparathyroidism possibly induced by the administration of pembrolizumab: a case report. *J. Oncol. Pract.* 2018; 14 (7): 449–451.
34. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018; 359 (6382): 1350–1355.
35. Garred P., Michaelsen T.E., Aase A. The IgG subclass pattern of complement activation depends on epitope density and antibody and complement concentration. *Scand. J. Immunol.* 1989; 30 (3): 379–382.
36. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. Novel PD-1 inhibitor prololimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur. J. Cancer.* 2021; 149: 222–232.
37. Sznol M., Postow M.A., Davies M.J., et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat. Rev.* 2017; 58: 70–76.
38. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.
39. Naing A., Hajar J., Gulley J.L., et al. Strategies for improving the management of immune-related adverse events. *J. Immunother. Cancer.* 2020; 8 (2): e001754.
40. Ghisoni E., Wicky A., Bouchaab H., et al. Late-onset and long-lasting immune-related adverse events from immune checkpoint-inhibitors: an overlooked aspect in immunotherapy. *Eur. J. Cancer.* 2021; 149: 153–164.
41. Majety P., Groysman A., Seery V., et al. Monitoring endocrine complications of immunotherapy: a screening tool. *Cureus.* 2022; 14 (7): e26859.
42. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Нуралиева Н.Ф., Мельниченко Г.А. Диагностика и лечение эндокринологических осложнений иммунотерапии онкологических заболеваний. *Ожирение и метаболизм.* 2018; 15 (3): 49–58.
43. González-Rodríguez E., Rodríguez-Abreu D., Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist.* 2016; 21 (7): 804–816.
44. Mieras A., Pasman H.R.W., Klop H.T., et al. What goals do patients and oncologists have when starting medical treatment for metastatic lung cancer? *Clin. Lung Cancer.* 2021; 22 (3): 242–251.e5.
45. Martins F., Sofiya L., Sykiotis G.P., et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2019; 16 (9): 563–580.
46. Fan Y., Xie W., Huang H., et al. Association of immune related adverse events with efficacy of immune checkpoint inhibitors and overall survival in cancers: a systemic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2021; 11: 633032.
47. Chmielewska I., Dudzińska M., Szczyrek M., et al. Do endocrine adverse events predict longer progression-free survival among patients with non-small-cell lung cancer receiving nivolumab? *PLoS One.* 2021; 16 (9): e0257484.
48. Karhapää H., Mäkelä S., Laurén H., et al. Immune checkpoint inhibitors, endocrine adverse events, and outcomes of melanoma. *Endocr. Connect.* 2022; 11 (2): e210562.



49. Baek H.-S., Jeong C., Shin K., et al. Association between the type of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors and prognosis in cancer patients. *BMC Endocr. Disord.* 2022; 22 (1): 89.
50. Paschou S.A., Lontos M., Eleftherakis-Papaiakovou E., et al. Oncological patients with endocrine complications after immunotherapy with checkpoint inhibitors present longer progression-free and overall survival. *Front. Oncol.* 2022; 12: 847917.
51. Von Itzstein M.S., Gonugunta A.S., Wang Y., et al. Divergent prognostic effects of pre-existing and treatment-emergent thyroid dysfunction in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol. Immunother.* 2022; 71 (9): 2169–2181.
52. Champiat S., Lambotte O., Barreau E., et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (4): 559–574.
53. Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front. Oncol.* 2018; 8: 86.
54. Michailidou D., Khaki A.R., Morelli M.P., et al. Association of blood biomarkers and autoimmunity with immune related adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 9029.
55. Nakamura Y., Tanaka R., Maruyama H., et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2019; 49 (5): 431–437.
56. Finck S.J., Giuliano A.E., Morton D.L. LDH and melanoma. *Cancer.* 1983; 51 (5): 840–843.
57. Diem S., Kasenda B., Spain L., et al. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Br. J. Cancer.* 2016; 114 (3): 256–261.
58. Toi Y., Sugawara S., Sugisaka J., et al. Profiling preexisting antibodies in patients treated with anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2019; 5 (3): 376–383.
59. Osorio J.C., Ni A., Chaft J.E., et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2017; 28 (3): 583–589.
60. Duma N., Abdel-Ghani A., Yadav S., et al. Sex differences in tolerability to anti-programmed cell death protein 1 therapy in patients with metastatic melanoma and non-small cell lung cancer: are we all equal? *Oncologist.* 2019; 24 (11): e1148–e1155.
61. Kronzer V.L., Bridges Jr. S.L., Davis J.M. Why women have more autoimmune diseases than men: an evolutionary perspective. *Evol. Appl.* 2020; 14 (3): 629–633.
62. Hirsch L., Bellesoeur A., Boudou-Rouquette P., et al. The impact of body composition parameters on severe toxicity of nivolumab. *Eur. J. Cancer.* 2020; 124: 170–177.
63. Khaddour K., Gomez-Perez S.L., Jain N., et al. Obesity, sarcopenia, and outcomes in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors and tyrosine kinase inhibitors. *Front. Oncol.* 2020; 10: 576314.
64. Eun Y., Kim I.Y., Sun J.-M., et al. Risk factors for immune-related adverse events associated with anti-PD-1 pembrolizumab. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 14039.

Prevalence, Possible Mechanisms of Development and Predictors of Endocrine Immune-Related Adverse Events

A.M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Prof., G.P. Guens, MD, PhD, Prof., A.A. Kozhevnikov

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

Contact person: Alexander A. Kozhevnikov, kaaruds@yandex.ru

Endocrine immune-related adverse events (eIRAE) develop in 10–20% of patients receiving CTLA-4 and/or PD-1/PD-L1 inhibitors. Severe endocrine complications are seen in approximately 1.0% of patients, although in some studies this number reaches 7.8%. EIRAE are most likely to occur after combination of anti-CTLA-4 and anti-PD-1/PD-L1. The thyroid gland, pituitary gland, adrenal glands and pancreas are at risk of damage, predominantly. Sole cases of Cushing's disease, hyperparathyroidism, diabetes insipidus, and hypothalamic dysfunction have also been described. It is assumed that the mechanism of development of eIRAE is related to the loss of tolerance of immune system antigens of endocrine organs and associated with the expression of immune checkpoints on target organs, the class of antibodies and the presence of lymphocytic infiltration of target organs.

More than half of eIRAE are symptomatic and negatively affect the quality of life. Timely identification and starting of treatment contributes to the relief of symptoms in patients.

The development of eIRAE reflects the activation of the immune system and is associated with an increase in overall survival. The study of clinical, anamnestic, laboratory and instrumental predictors makes it possible to identify groups of patients who are expected to have the most effective antitumor response and a high probability of developing eIRAE. Possible markers of endocrine complications of therapy with immune checkpoint inhibitors include lymphocytosis, eosinophilia, which are associated with the proliferation of cells involved in inflammation of the endocrine organs, as well as a decrease in the level of lactate dehydrogenase, which reflects the melanoma widespreading. Obesity is considered as a protective factor and is associated with some increased risk of eIRAE due to increased expression of PD-L1 in these patients.

Key words: endocrine immune-related adverse events, CTLA-4, PD-1, PD-L1, immune checkpoint inhibitors, epidemiology, mechanisms, predictors, quality of life



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!**





Клинические маски диабетической невропатии

Невропатии, развивающиеся вследствие сахарного диабета, разнообразны по симптомам, характеру течения, структурным нарушениям и патогенетическим механизмам. Актуальным вопросам диагностики и лечения клинических проявлений диабетической невропатии было посвящено выступление Эллы Юрьевны СОЛОВЬЕВОЙ, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой неврологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, состоявшееся при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» в рамках Научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями» (Москва, 2 ноября 2022 г.). Особый акцент был сделан на возможностях антиоксидантной терапии.

Диабетическая невропатия является наиболее распространенным осложнением сахарного диабета (СД). Это гетерогенная группа состояний, обусловленных поражением центральной и периферической нервной системы и проявляющихся различными клиническими симптомами. Распространенность диабетической периферической невропатии (ДПН) в Российской Федерации колеблется от 0,1 до 67,0% при СД 1 типа и от 0,1 до 42,4% при СД 2 типа. Согласно результатам широкомасштабных эпидемиологических исследований, частота встречаемости ДПН в популяции больных СД достигает 50–70%¹.

Уязвимость периферической нервной системы объясняется особенностями ее кровоснабжения при СД. Недостаток кровоснабжения в сочетании с нарушением ауторе-

гуляции могут вызывать гипоксическое повреждение нерва.

В настоящее время различают генерализованные/диффузные невропатии, мононеврит/множественный мононеврит (атипичные формы), радикулопатии или полирадикулопатии (атипичные формы)¹.

В зависимости от формы и течения диабетические невропатии подразделяют на асимметричные с острым (краниальные невропатии, изолированная периферическая невропатия, радикулоплексопатия) и хроническим течением (пояснично-крестцовая радикулопатия, множественные мононевропатии, туннельные невропатии), а также на симметричные с острым (транзиторная гипергликемическая полиневропатия, острая сенсорная полиневропатия) и хроническим течением (дистальная

сенсомоторная полиневропатия, вегетативная полиневропатия)².

Чаще всего встречается дистальная симметричная, преимущественно сенсомоторная полиневропатия³.

Для ДПН с преимущественным поражением толстых нервных волокон характерны такие клинические проявления, как онемение, покалывание, ощущение надетого носка, сенситивная атаксия, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов. У больных ДПН с преимущественным поражением тонких нервных волокон основным признаком является невропатическая боль в виде жжения, покалывания и стреляющая боль. Боль может быть первым и единственным симптомом заболевания.

При асимметричной проксимальной невропатии (синдром Брунса – Гарланда) чаще поражается пояснично-крестцовое сплетение⁴.

¹ Pop-Bussui R., Boulton A.B., Feldman E.L., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 136–154.

² Lechleitner M., Abrahamian H., Francesconi C., Kofler M. Diabetische Neuropathie. *Weiner Klinische Wochenschrift*. 2016; 128 (2): 73–79.

³ Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 138: 271–281.

⁴ Dyck P.J. Diabetic radiculoplexus neuropathies // *Neurological therapeutics: principles and practice* / ed. by J.H. Noseworthy, M. Dunitz. 2003. P. 2007–2010.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

Для нее типично острое или подострое начало в виде интенсивной боли в пояснице и передней поверхности бедра, усиливающейся в ночное время. В пораженной конечности отмечаются мышечная слабость, атрофия и выпадение коленных и/или ахилловых рефлексов. При двустороннем поражении нервных корешков и сплетений развивается диабетическая параплегия. Безболевые формы встречаются крайне редко.

Фокальная диабетическая невропатия представлена невропатией срединного нерва на уровне запястного канала (синдром запястного канала) или невропатией локтевого нерва на уровне кубитального канала⁵. Синдром запястного канала проявляется онемением или покалыванием в руках, особенно в большом, указательном, среднем и безымянных пальцах, а также потерей силы или ощущением слабости в руках. Нередко данные мононевропатии протекают бессимптомно и могут сочетаться с классической дистальной симметричной ДПН, что затрудняет их своевременную диагностику.

Зачастую фокальные невропатии верхних конечностей предшествуют генерализованной ДПН и могут быть первыми симптомами СД.

Мультифокальная диабетическая невропатия характеризуется острым началом. Боль и спонтанное восстановление наблюдаются в течение шести месяцев⁵. Эта форма невропатии прежде всего связана с ишемией периферических нервов. Острое развитие множественной мононевропатии у пациентов с СД требует исключения системного васкулита. При рецидивирующих мононевропа-

тиях с хорошим спонтанным восстановлением следует исключить наследственную невропатию. Для этого проводится генетическое исследование.

Краниальная невропатия – относительно редкая патология, которая в основном встречается у лиц старческого возраста и пациентов с большой длительностью СД⁶. Она может проявляться внезапным развитием одностороннего пареза глазодвигательного, блокового, отводящего или лицевого нерва. Чаще всего при СД отмечается парез седьмого (лицевого) нерва. При диагностике заболевания следует учитывать и другие возможные факторы возникновения неврита лицевого нерва, в частности переохлаждение, рассеянный склероз, анатомический узкий костный канал, заболевание придаточных пазух носа, инфекции, нарушение кровообращения в области лицевого нерва, сильный стресс.

Из-за полисиндромности диабетическая автономная невропатия (ДАН) считается одной из наиболее трудно диагностируемых⁷. Распространенность ДАН среди больных СД колеблется от 10 до 100%. Столь широкий диапазон объясняется не только многообразием клинических проявлений, но и недостатком диагностических методов. Частота встречаемости ДАН увеличивается со стажем СД.

Клинические признаки ДАН почти всегда появляются позже симптомов дистальной полиневропатии.

В зависимости от симптомов выделяют кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную и другие формы ДАН.

Далее докладчик кратко охарактеризовала некоторые из них.

К проявлениям кардиоваскулярной ДАН следует отнести тахикардию покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм, аритмию, ортостатическую гипотонию, безболевую ишемию и инфаркт миокарда, изменение электрокардиограммы, дисфункцию левого желудочка, кардиореспираторную остановку и внезапную смерть⁸. Так, ортостатическая гипотензия может развиваться при переходе из положения лежа в положение сидя и стоя в ответ на стимуляцию барорецепторов. Ортостатические обмороки и липотимические состояния отличаются от обмороков другого происхождения наличием ангинального, фиксированного сердечного ритма. К сосудистым нарушениям может приводить артериальная гипертензия в положении лежа, когда при длительном лежании днем или во время ночного сна отмечаются подъемы артериального давления до 180–220/100–120 мм рт. ст., что может быть связано с денервационной гиперчувствительностью адренорецепторов гладких мышц стенок сосудов.

Клинические проявления гастроинтестинальной ДАН обусловлены поражением вагусного нерва и тормозящим влиянием гипергликемии на кардиальный водитель ритма желудка. Они включают легкие и тяжелые нарушения моторики, вплоть до диабетического гастропареза.

Урогенитальная ДАН проявляется в виде нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, ретроградной эякуляцией и эректильной дисфункцией. При нейрогенной дисфунк-

⁵ Horinuchi S., Deguchi T., Arimura K., et al. Median neuropathy at the wrist as an early manifestation of diabetic neuropathy. J. Diabetes Investig. 2014; 5 (6): 709–713.

⁶ Lajmi H., Hmaied W., Jalel W.B., et al. Oculomotor palsy in diabetics. J. Fr. Ophthalmol. 2018; 41 (1): 45–49.

⁷ Питерс-Хармал Э., Магур Р. Сахарный диабет: диагностика и лечение. М.: Практика, 2008.

⁸ Котов С.В., Рудакова И.Г. Диабетическая полинейропатия: от патогенеза к лечению и профилактике. Альманах клинической медицины. 2016; 44 (3): 6–12.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

ции мочевого пузыря больные не ощущают его наполнения. Уменьшение частоты мочеиспускания приводит к парадоксальной ишурии с императивными позывами, а затем к неполному опорожнению мочевого пузыря и острой задержке мочи. Остаточная моча является благоприятной средой для размножения бактерий, ее поступление вверх по мочеточнику чревато развитием почечных инфекций.

Сниженное потоотделение на поверхности конечностей и туловища при ДАН считается результатом поражения эфферентных судомоторных симпатических аппаратов⁹. Нарушение функции потовых желез чаще наблюдается в нижних конечностях. Диабетические ангидрозы нижних конечностей могут сочетаться с компенсаторным гипергидрозом верхних конечностей. Своеобразным феноменом при СД является профузное потоотделение в области головы, шеи, лица после приема пищи.

У больных ДАН может наблюдаться дисфункция зрачка. Нарушение автономной иннервации зрачка ассоциируется с замедлением адаптации к темноте, уменьшением диаметра зрачка, снижением или исчезновением его спонтанных осцилляций, поражением симпатических путей, являющихся причиной дисфункции дилататора зрачка, а вовлечение парасимпатических волокон – дисфункцией сфинктера зрачка.

Бессимптомная гипогликемия считается поздним, но очень опасным проявлением вегетативной невропатии, которая

чаще встречается у получающих инсулин. При вегетативной невропатии ослабевает секреция контринсулярного гормона адреналина мозговым веществом надпочечников. Как следствие, отсутствуют симптомы развивающейся гипогликемии (слабость, потливость, сердцебиение, чувство голода). Нейрогликопенические симптомы гипогликемии (нарушение зрения, спутанность сознания, оглушенность, амнезия, судороги, кома) развиваются неожиданно при уровне глюкозы менее 2,4 ммоль/л.

Диагноз «невропатия» устанавливается на основании четырех критериев, предложенных P.J. Dyck в 1988 г.:

- 1) освидетельствования симптомов невропатии;
- 2) неврологического обследования;
- 3) поиска автономных моторных (сенсорных) функциональных нарушений;
- 4) оценки скорости проведения импульса по моторным/сенсорным нервам.

Для исследования кардиоваскулярных рефлексов используют пять тестов. С 1985 г. они применяются как стандарт начальной диагностики ДАН¹⁰.

У пациентов с СД для выявления раннего поражения вегетативной нервной системы достаточно таких тестов, как изменение частоты сердечных сокращений при медленном глубоком дыхании (в течение шести минут) и ортостатическая проба (тест Шелонга). Однако они недостаточно действенны при наличии у больного СД кардиоваскулярной патологии.

Для диагностики судомоторной дисфункции проводятся красящие пробы. Дефект эфферентной части симпатической дуги определяется по отсутствию потливости на определенном участке тела. Для диагностики зрачковых нарушений используются фармакологические пробы, инфракрасная телевизионная пупиллометрия, поляроидное фотографирование зрачка и др.

Насколько кардинально можно повлиять на ДПН путем воздействия на гликемию?

Согласно данным исследований, при СД 1 типа достижение близкой к нормальному уровню гликемии снижает риск развития микроангиопатии и невропатии, хотя не исключает их, при СД 2 типа достижение нормогликемии практически не предупреждает возникновения ДПН. Так, у пациентов с СД 2 типа интенсивный контроль гликемии ассоциировался лишь с умеренным снижением риска развития ДПН.

К сожалению, даже современные средства контроля СД не предотвращают развития и прогрессирования диабетической полиневропатии.

Данный феномен в настоящее время связывают с концепцией гипергликемической памяти¹¹. Установлено, что конечные продукты гликолиза активируют процессы оксидативного стресса в митохондриях, создавая порочный круг гипергликемической памяти¹².

Понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования осложнений СД, нацеливает специалистов не только на достижение оптимального

⁹ Строков И.А., Аметов С.А., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии. ПМЖ. 1998; 12: 12 // https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/KLINIKA_DIABETICHESKOY_NEVROPATII/.

¹⁰ Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985; 8 (5): 491–496.

¹¹ Nathan D.M., DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014; 37 (1): 9–16.

¹² Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (2): 410–415.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

контроля гликемии, модификацию факторов риска и образа жизни, но и на осуществление нейрометаболического контроля, который реализуется благодаря использованию антиоксидантных препаратов, в том числе альфа-липоевой кислоты (АЛК). «Мишень для наших профилактических мер – это регуляция оксидативного стресса», – уточнила эксперт.

Клинически значимые свойства АЛК разнообразны. Альфа-липоевая кислота соединяет ионы металлов переменной валентности, препятствуя их участию в свободнорадикальных процессах, восстанавливает окисленные формы антиоксидантов – глутатиона, витаминов С и Е. Она также выступает в роли кофакторов в различных ферментных комплексах. АЛК оказывает нейротропное и нейропротективное воздействие: уменьшает перекисное окисление в периферических нервах и улучшает эндоневральный кровоток, увеличивая скорость проведения нервного импульса, стимулирует рост новых нервных волокон, аксонов и их разветвлений, способствуя восстановлению нервной проводимости.

Следует отметить, что альфа-липоевая кислота включена в рекомендации ведущих зарубежных и российских медицинских организаций. Например, в клинических рекомендациях Международной диабетической федерации 2017 г. по профилактике диабетической стопы АЛК указана в качестве антиоксиданта. В рекомендациях Немецкого неврологического общества 2020 г. – в качестве антиоксидантного препарата для лечения диабетической невропатии. Эксперты Китайского диабетического общества рекомендуют исполь-

Понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования осложнений СД, нацеливает специалистов не только на достижение оптимального контроля гликемии, модификацию факторов риска и образа жизни, но и на осуществление нейрометаболического контроля, который реализуется благодаря использованию антиоксидантных препаратов, в том числе альфа-липоевой кислоты.

Альфа-липоевая кислота включена в рекомендации ведущих зарубежных и российских медицинских организаций

зовать АЛК при ДПН. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению невропатической боли Российского общества по изучению боли 2018 г. альфа-липоевая кислота признана патогенетической терапией ДПН и алкогольной полиневропатии и показана для купирования возникающей на их фоне невропатической боли.

Высокая эффективность АЛК подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, таких как ALADIN, ALADIN II и III, ORPIL, SYDNEY I и II, DEKAN, NATHAN 1 и 2. Препараты АЛК способствовали уменьшению как субъективных, так и объективных проявлений диабетической полиневропатии, болевого синдрома, улучшали чувствительность. Кроме того, были отмечены их хорошая переносимость и безопасность.

В плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности АЛК по сравнению с плацебо у больных СД с дистальной симметричной полиневропатией установлено, что при легкой и умеренной форме патологии четырехлетнее лечение АЛК при хорошей переносимости клинически значительно улучшало и предотвращало прогресси-

вание неврологических нарушений¹³.

Согласно результатам метаанализа, посвященного оценке эффективности АЛК при внутривенном и пероральном введении у пациентов с ДПН, АЛК в дозе 600 мг/сут (внутривенно и перорально) оказывала положительное влияние на выраженность симптомов ДПН у больных СД¹⁴.

В настоящее время при сосудистых осложнениях СД рекомендовано начинать терапию АЛК с внутривенных инфузий, далее переходить на пероральную форму препарата.

Одним из широко известных препаратов АЛК является Берлитион, который выпускается в форме таблеток и раствора для инъекций. Как правило, Берлитион принимают в течение длительного времени, продолжительность курса лечения определяет врач.

Оптимальная схема лечения ДПН Берлитионом: внутривенное капельное введение раствора в дозе 600 мг/сут в течение двух – четырех недель с последующим пероральным приемом в той же дозе в течение трех-четырех месяцев.

Для достижения необходимого эффекта следует придерживаться рекомендаций по приему препарата. ●

¹³ Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011; 34 (9): 2054–2060.

¹⁴ Cakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W., et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.* 2016; 33 (11): 1466–1476.

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.

5105
статей

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.

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



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



Глибомет®

● Глибенкламид 2,5 мг ● Метформин 400 мг

**Фиксированная
комбинация – уверенный
шаг навстречу комплаентности^{1*}**

Реклама

Торговое наименование препарата: Глибомет®. **Показания.** Сахарный диабет 2 типа у взрослых: при неэффективности диетотерапии, физических упражнений и предшествующей терапии метформином или производными сульфонилмочевины; для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и производными сульфонилмочевины) у пациентов со стабильным и адекватным гликемическим контролем. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; лактоацидоз (в том числе в анамнезе); клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к тканевой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при острой или хронической диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания, шок; печеночная недостаточность; острая алкогольная интоксикация, алкоголизм; порфирия; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной популяции пациентов); одновременный прием миконазола; одновременное применение с бозентаном; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; применение в течение менее 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата Глибомет®, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом, прежде всего, в соответствии с состоянием углеводного обмена пациента, в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Как правило, начальная доза составляет 1-3 таблетки в сутки во время приема пищи. Постепенный подбор дозы рекомендуется до достижения устойчивой нормализации концентрации глюкозы в плазме крови. Максимальная суточная доза - 6 таблеток препарата Глибомет®. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °С. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Подробная информация** содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Глибомет® П N012183/01-251022 Информация для специалистов здравоохранения.

**BERLIN-CHEMIE
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>

1. Melikian C, White T.J, Vanderplas A, Dezi CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. Clin Ther. 2002 Mar;24(3):460-7. doi:10.1016/s0149-2918(02)85047-0. PMID: 11952025.

* При переходе с монотерапии (метформин или глибенкламид) или комбинированной терапии (метформин+глибенкламид) на прием фиксированной комбинации «глибенкламид+метформин»



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/>



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.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>