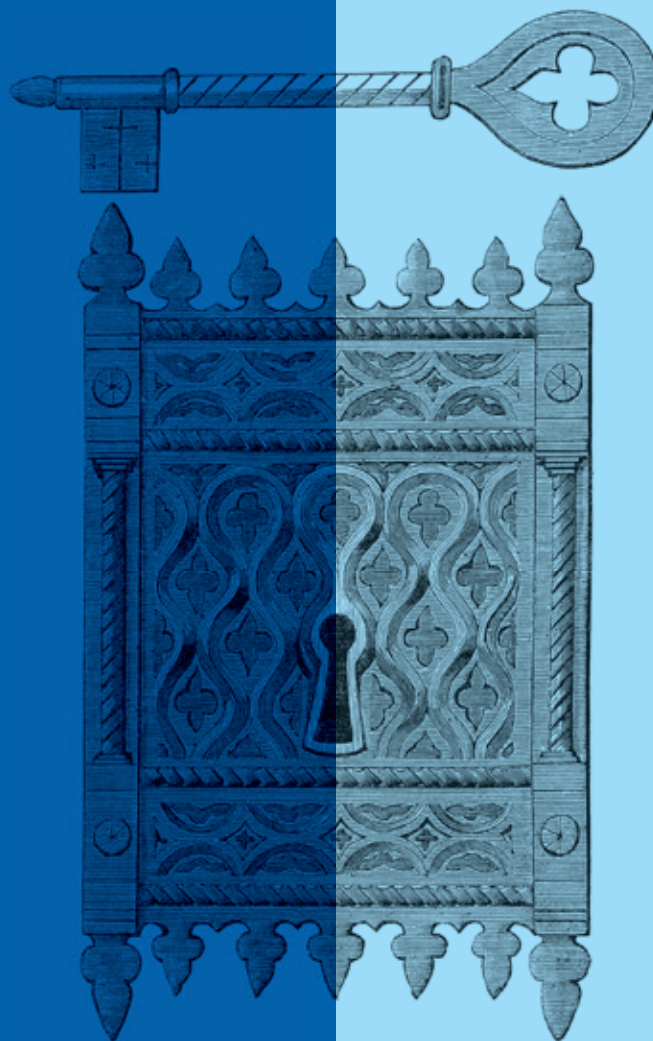


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **20** **ТОМ 17**
2021



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №3

Клиническая эффективность комбинированной терапии алоглиптином и пиоглитазоном при сахарном диабете 2 типа

6

Уровень RBP-4 как маркер контроля эффективности сахароснижающих препаратов

26

Место ингибиторов SGLT2 в схеме лечения пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями

42



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия



В разных дозах без лактозы!*



Краткая информация по медицинскому применению препаратов L-тироксин 50/75/100/125/150 Берлин-Хеми. Показания к применению: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузный токсический зоб; после достижения эутиреоидного состояния анти tireоидными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому из компонентов препарата; нелеченный тиреотоксикоз; нелеченная недостаточность коры надпочечников; нелеченная гипопитарная недостаточность; применение в период беременности в комбинации с анти tireоидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. **Способ применения и дозы.** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, клинического состояния пациента и данных лабораторного обследования. Суточную дозу левотироксина натрия принимают внутрь утром натощак, по крайней мере, за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяют в суточной дозе 1.6-1.8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0.9 мкг на 1 кг массы тела. Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу левотироксина натрия дают в один прием за 30 минут до первого кормления. Таблетку растворяют в воде (10-15 мл) до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата и дают запивать дополнительно небольшим количеством жидкости (5-10 мл). У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз – с 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени - на 12,5 мкг/сут каждые 2 недели и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе левотироксин натрия применяют в комплексной терапии с анти tireоидными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. **Побочное действие.** При правильном применении левотироксина натрия под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту.

* Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препаратов
L-тироксин 50 Берлин-Хеми П N008963-300819,
L-тироксин 75 Берлин-Хеми ЛСР-001294/08-310119,
L-тироксин 100 Берлин-Хеми П N008964-051119,
L-тироксин 125 Берлин-Хеми ЛСР-001807/08-111119,
L-тироксин 150 Берлин-Хеми ЛСР-001484/08-111119.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 20.
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. 2021.
Volume 17. Issue 20.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, 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)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, 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

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
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

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Клиническая эффективность

Н.А. ПЕТУНИНА, И.А. КУЗИНА, М.Э. ТЕЛЬНОВА,
Е.В. ГОНЧАРОВА, Н.С. МАРТИРОСЯН, Т.В. БЕРЕГОВАЯ
Патофизиологически обоснованная комбинированная
терапия алоглиптином и пиоглитазоном при сахарном
диабете 2 типа 6

Лекции для врачей

Ф.М. АБДУЛХАБИРОВА
Гипотиреоз: принципы диагностики и подходы к терапии 14

С.В. ПОДАЧИНА
Место Субетты в комплексном лечении СД 2 типа 20

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, А.М. МКРТУМЯН,
М.В. ШИНКИН, Т.В. НИЛОВА, С.Ю. СИЛЬВЕРСТОВА,
Г.Г. ВАРВАНИНА, А.В. ПЕТРАКОВ
Клиническое значение ключевых компонентов
адипо-сердечно-сосудистой оси у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой
болезнью печени 26

Н.А. ПЕТУНИНА, Н.С. МАРТИРОСЯН,
М.Э. ТЕЛЬНОВА, Е.А. ЯНОВСКАЯ, В.В. ПЕТУНИНА,
Терапия гипотиреоза в особых группах пациентов 38

В.В. САЛУХОВ, Е.А. КОВАЛЕВСКАЯ, Т.А. ИЛЬИНСКАЯ
Нефропротективные эффекты эртуглифлозина
по результатам исследования VERTIS CV
и его вторичного анализа 42

Contents

Clinical Efficacy

N.A. PETUNINA, I.A. KUZINA, M.E. TELNOVA,
E.V. GONCHAROVA, N.S. MARTIROSIAN, T.V. BEREGOVAYA
Pathophysiologically Based Combination Therapy
with Alogliptin and Pioglitazone
in Type 2 Diabetes Mellitus

Clinical Lectures

F.M. ABDULKHABIROVA
Hypothyroidism: Principles of Diagnosis and Approaches to Therapy

S.V. PODACHINA
The Place of Subetta in the Complex Treatment of Type 2 Diabetes

L.A. ZVENIGORODSKAYA, A.M. MKRTUMYAN,
M.V. SHINKIN, T.V. NILOVA, S.Yu. SILVERSTOVA,
G.G. VARVANINA, A.V. PETRAKOV
Clinical Significance of Key Components
Adipo-Cardiovascular Axis in Patients with
Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic
Fatty Liver Disease

N.A. PETUNINA, N.S. MARTIROSIAN,
M.E. TELNOVA, Ye.A. YANOVSKAYA, V.V. PETUNINA,
Treatment of Hypothyroidism in Special Patient Groups

V.V. SALUKHOV, E.A. KOVALEVSKAYA, T.A. ILYINSKAYA
Renoprotective Effects of Ertugliflozin
in the Findings of the VERTIS CV
Study and Its Secondary Analysis

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России



XXIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

29 сентября – 1 октября

2021



МВЦ «Крокус Экспо», павильон 3, этаж 4, зал 20, метро «Мякинино»

Направления научной программы

- Коронавирусная инфекция – COVID-19 в акушерстве, гинекологии и неонатологии
- Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях; профилактика аборт и их осложнений
- Клинические рекомендации по оказанию акушерской, гинекологической и неонатальной помощи
- Непрерывное профессиональное медицинское образование
- Психологические аспекты взаимоотношений врача и пациента
- Правовые основы защиты профессиональной репутации врача

Акушерство

- Неотложные состояния в акушерстве
- Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве
- Невынашивание беременности и преждевременные роды
- Актуальные вопросы «больших акушерских синдромов»
- Экстрагенитальные заболевания и беременность

- Онкологические заболевания и беременность
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Эндокринная патология и беременность
- Фетальная медицина – перспективы развития
- Инфекции в акушерстве
- Менеджмент крови пациента в акушерстве

Гинекология

- Детская гинекология: нерешенные вопросы
- Заболевания вульвы, влагалища и шейки матки
- Доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы
- Миома матки, эндометриоз
- Неотложная гинекология
- Гинекологическая эндокринология
- Бесплодие в браке. Репродуктивное здоровье семьи
- Онкогинекологические заболевания
- Патология молочных желез
- Эстетическая гинекология
- Контрацепция в современных условиях

- Инфекционно-воспалительные заболевания
- Актуальные вопросы физиотерапии в гинекологии

Неонатология

- Реанимация и интенсивная терапия в неонатологии
- Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденного
- Грудное вскармливание. Нутритивная поддержка новорожденных
- Поражения ЦНС новорожденных
- Клинический аудит в неонатологическом стационаре
- Перинатальная кардиология
- Проблемы неонатальной хирургии
- Перинатальный консилиум
- Патология гемостаза у новорожденных
- Стволовые клетки в комплексной терапии новорожденных

Медико-генетическое консультирование и исследования для решения актуальных задач акушерства, гинекологии, репродуктивной медицины и неонатологии

Лабораторные технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии

В рамках форума



XXIII Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии



Охрана здоровья матери и ребенка – 2021

Всероссийский научно-образовательный конгресс
«Современные принципы ультразвуковой и лучевой диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии»

XI Научно-практическая конференция
«Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»

IX Всероссийская конференция
«Иммунология репродукции»

МЭ МЕДИ Экспо



Реклама

Подробнее на сайтах mother-child.ru и mediexpo.ru



Патофизиологически обоснованная комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном при сахарном диабете 2 типа

Н.А. Петунина, д.м.н., проф., И.А. Кузина, М.Э. Тельнова, к.м.н.,
Е.В. Гончарова, к.м.н., Н.С. Мартиросян, к.м.н., Т.В. Береговая

Адрес для переписки: Ирина Александровна Кузина, mia986@mai.ru

Для цитирования: Петунина Н.А., Кузина И.А., Тельнова М.Э. и др. Патофизиологически обоснованная комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном при сахарном диабете 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 20. С. 6–12.
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-20-6-12

Основными патофизиологическими нарушениями при сахарном диабете (СД) 2 типа являются инсулинорезистентность и дисфункция островковых клеток α и β . В связи с этим ключевыми направлениями в терапии считаются улучшение чувствительности клеток к инсулину и функции β -клеток. Мощным инсулиновым сенситайзером признан пиоглитазон. Препарат не только улучшает функцию β -клеток поджелудочной железы, но и замедляет атеросклеротический процесс, влияя тем самым на сердечно-сосудистый риск. Установлено, что снижение инкретинового эффекта также способствует дисфункции островковых клеток, что приводит к нарушению секреции инсулина и увеличению секреции глюкагона. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 улучшают функцию островковых клеток поджелудочной железы за счет увеличения глюкозозависимой секреции инсулина и снижения уровня глюкагона в плазме крови. Доказано, что ингибитор дипептидилпептидазы 4 алоглиптин способствует снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) при нейтральном эффекте на массу тела. Препарат характеризуется хорошим профилем безопасности. Кроме того, его можно использовать в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином. Комбинированный препарат алоглиптина и пиоглитазона направлен на устранение как инсулинорезистентности, так и дисфункции островковых клеток при СД 2 типа. Клинические исследования подтвердили преимущество комбинированной терапии в уменьшении уровня HbA1c по сравнению с монотерапией. Стойкость снижения HbA1c обеспечивает и улучшение функции β -клеток поджелудочной железы, что не всегда возможно при проведении монотерапии. Таким образом, комбинация алоглиптина и пиоглитазона представляет собой патофизиологически надежное лечение СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, дисфункция β -клеток, пиоглитазон, алоглиптин

Введение

Сахарный диабет (СД) – довольно распространенная патология. При этом во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости СД. По оценкам экспертов Международной федерации диабета, в 2015 г. насчитывалось примерно 415 млн больных,

к 2040 г. эта цифра может увеличиться до 642 млн [1]. Важно отметить, что более 90% случаев приходится на СД 2 типа.

Основной целью лечения СД 2 типа является достижение гликемического контроля, улучшение качества жизни, а также минимизация риска разви-



тия долгосрочных осложнений [2]. В свою очередь это позволит уменьшить нагрузку на экономику [2]. Плохой контроль заболевания приведет к обратным результатам [3].

При выборе терапии следует учитывать уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), предпочтения пациента, наличие сопутствующих заболеваний и возможные побочные эффекты препаратов, их побочные реакции, риск гипогликемий и влияние на массу тела [4].

Известно, что при СД 2 типа гипергликемия является ключевым фактором развития микрососудистых осложнений [5]. Она также способствует развитию макрососудистых осложнений, хотя и в меньшей степени [6]. В силу прогрессирующего течения СД 2 типа многие пациенты, особенно с умеренной и тяжелой гипергликемией, не могут достичь индивидуального целевого уровня HbA1c на фоне монотерапии [7, 8]. В этих случаях оптимальным вариантом считается комбинированная терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП).

Патогенез СД 2 типа связан с нарастающим снижением функции β -клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентностью. Эти нарушения можно ослабить, воздействуя на чувствительность клеток печени и мышц к инсулину, а также скорректировав дефицит глюкагоноподобного пептида 1 [9]. Комбинация метформина или тиазолидиндионов с аналогом глюкагоноподобного пептида 1 или ингибитором дипептидилпептидазы 4 позволяет воздействовать на основные механизмы развития СД 2 типа и свести к минимуму риск гипогликемии и увеличения массы тела. Такая терапия способна помочь в достижении и поддержании целевых показателей гликемии в долгосрочной перспективе.

В статье особое внимание уделено пиоглитазону, алоглиптину и их комбинации с позиции снижения инсулинорезистентности и улучшения функции β -клеток поджелудочной железы.

Пиоглитазон: современный взгляд на эффективность и безопасность

Полностью остановить снижение функции β -клеток пока невозможно, однако ПССП могут замедлить данный процесс наряду с другими эффектами в зависимости от механизмов их действия [10].

Тиазолидиндионы (глитазоны) являются высокоаффинными агонистами ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors – PPARs), – PPAR- γ . Активируя PPAR- γ [11], особенно в жировой ткани и ткани печени, тиазолидиндионы снижают инсулинорезистентность [12]. Это единственный класс ПССП, нацеленный в первую очередь на инсулинорезистентность. В настоящее время пиоглитазон является единственным доступным агонистом PPAR- γ , используемым во всем мире для лечения СД 2 типа.

В исследованиях TRIPOD и PIPOD продемонстрированы связь между инсулинорезистентностью и нару-

шением функции β -клеток, а также эффект снижения потребности в секрети инсулина при приеме тиазолидиндионов [13, 14].

Так, в исследовании TRIPOD с участием 236 пациентов с гестационным СД в анамнезе и предиабетом зафиксирован более низкий среднегодовой показатель заболеваемости СД 2 типа в группе тиазолидиндионов, чем в группе плацебо, – 5,4 против 12,1%. В группе тиазолидиндионов относительный риск (ОР) развития СД 2 типа снизился на 55%, функция β -клеток оставалась сохранной [13].

Завершившие участие в исследовании TRIPOD были приглашены в исследование PIPOD, в котором оценивалась эффективность пиоглитазона. В исследовании PIPOD получены результаты, аналогичные результатам исследования TRIPOD [14].

Было подтверждено, что тиазолидиндионы в целом и пиоглитазон в частности повышают чувствительность тканей к инсулину и способствуют сохранению функции β -клеток.

Известно, что инсулинорезистентность способствует развитию дислипидемии, артериальной гипертензии, повышенной экспрессии медиаторов воспаления, снижению уровня адипонектина, гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции. Эти состояния значительно увеличивают риск развития атеросклеротических осложнений, таких как инсульт и инфаркт миокарда, и связаны с двух- и трехкратным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Пиоглитазон может влиять на опосредованные через инсулинорезистентность факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, оказывая тем самым протективное действие в отношении сердечно-сосудистой системы [15].

Положительный эффект пиоглитазона на риск возникновения сердечно-сосудистых событий впервые был продемонстрирован в исследовании PROactive. У 5238 пациентов с СД 2 типа и макроангиопатией, получавших пиоглитазон или плацебо в течение 34,5 месяца, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снизилась на 16% [16].

Анализ данных всех двойных слепых плацебоконтролируемых исследований пиоглитазона свидетельствует о снижении частоты сердечно-сосудистых событий у не имевших сердечно-сосудистых событий в анамнезе [17].

Терапия пиоглитазоном ассоциировалась с уменьшением объема атеросклеротических бляшек коронарных артерий в исследовании PERISCOPE [18] и толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий в исследовании CHICAGO [19].

В исследовании IRIS 3876 пациентов с инсулинорезистентностью, но без СД, недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, получали пиоглитазон или плацебо в течение 4,8 года [20]. В группе пиоглитазона наблюдалось снижение количества случаев повторного инсульта и инфаркта миокарда на 24%, а также значений индекса HOMA-IR на 24% [20]. Однако о корреляции



улучшения чувствительности тканей к инсулину со снижением сердечно-сосудистых событий не сообщалось.

В недавно опубликованном исследовании H. Strongman и соавт., в котором приняло участие 33 054 пациента с СД 2 типа, сообщалось, что пиоглитазон уменьшал сердечно-сосудистый риск на 42%, не сердечно-сосудистый – на 37% [21].

Таким образом, в многочисленных исследованиях доказано, что пиоглитазон способен замедлять атеросклеротический процесс и снижать частоту сердечно-сосудистых событий в сочетании с повышением чувствительности тканей к инсулину.

Улучшение гликемического контроля не влияло на частоту инсультов и инфарктов миокарда, поскольку в исследовании PROactive снижение уровня HbA1c было довольно скромным, а в исследовании IRIS принимали участие пациенты без СД 2 типа. Замедление атеросклеротических процессов на фоне терапии пиоглитазоном происходит вследствие коррекции основных молекулярных нарушений, способствующих развитию инсулинорезистентности и атеросклерозу. Так, пиоглитазон ингибирует сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы и активирует фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора 1, а также внутриклеточный сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы, что приводит к повышению чувствительности клеток к инсулину и снижению гиперинсулинемии [22]. Воздействие на множественные воспалительные пути (сигнальные пути ядерного транскрипционного фактора, толл-подобного рецептора 4, фактора некроза опухоли α) и снижение образования активных форм кислорода [23–26], уменьшение уровня триацилглицерина в плазме, повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, преобразование мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности в более крупные и менее плотные способствуют снижению атерогенеза и инсулинорезистентности [27]. Пиоглитазон уменьшает концентрацию свободных жирных кислот в плазме [28], улучшает эндотелиальную функцию и усиливает образование оксида азота, что напрямую связано со снижением инсулинорезистентности [22]. Повышая секрецию адипонектина, стимулируя PPAR- γ , пиоглитазон усиливает внутриклеточное окисление жиров, что приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину, снижению уровня воспалительных цитокинов и генерации активных форм кислорода, а также к ингибированию атерогенеза [29].

Однако использование тиазолидиндионов частично ограничено потенциальным риском развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов с диастолической дисфункцией [30]. Так, в исследовании PROactive наблюдалось повышение частоты случаев развития «сердечной недостаточности» без увеличения частоты сердечно-сосудистых событий [16]. Вероятно, у пациентов были периферические отеки, но не сердечная недостаточность. Кроме

того, по данным субанализа результатов исследования PROactive, положительный эффект в виде снижения риска общей смертности, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта на фоне терапии пиоглитазоном сохранялся даже у пациентов с развившейся сердечной недостаточностью – ОР 0,64 при 95%-ном доверительном интервале 0,436–0,946 ($p = 0,025$). После госпитализации по поводу сердечной недостаточности не было значительной разницы между группами в отношении среднего количества дней, проведенных в стационаре (11 в обеих группах ($p = 0,682$)), и среднего количества дней, проведенных в отделении интенсивной терапии (четыре в группе пиоглитазона и три в группе плацебо ($p = 0,584$)) [31].

Относительно недавнее исследование G.D. Clarke и соавт., в котором оценивалось влияние терапии пиоглитазоном в течение 24 недель на чувствительность миокарда к инсулину и функцию левого желудочка у пациентов с СД 2 типа, показало, что пиоглитазон увеличивал стимулированное инсулином поглощение глюкозы всеми тканями на 71% ($p < 0,01$ vs исходно), поглощение глюкозы миокардом на 75% ($p < 0,01$ vs исходно) и перфузию миокарда на 16% ($p < 0,05$ vs исходно). В группе пиоглитазона достоверно улучшились показатели диастолической функции левого желудочка: увеличилось соотношение E/A (с $1,04 \pm 0,3$ до $1,25 \pm 0,4$) и максимальная скорость наполнения (с 349 ± 107 до 433 ± 99 мл/мин) ($p < 0,01$). Показатели систолической функции левого желудочка также улучшились: увеличилось фракция выброса (с 61 ± 6 до $66 \pm 7\%$) и ударный объем (71 ± 20 до 80 ± 20 л/мин) ($p < 0,05$). Был сделан вывод, что чувствительность миокарда к инсулину и диастолическая функция левого желудочка взаимосвязаны, именно поэтому пиоглитазон, как мощный сенситизатор инсулина, оказывает положительное влияние на функциональные характеристики левого желудочка [32].

Положительный эффект пиоглитазона на чувствительность тканей к инсулину, функцию β -клеток, контроль HbA1c и сердечно-сосудистые риски позволяет рассматривать его в качестве препарата первой линии терапии СД 2 типа.

Эффективность и безопасность алоглиптина

При СД 2 типа влияние инкретиновых гормонов на секрецию инсулина значительно снижается. Это приводит к повышению уровня глюкагона в плазме натощак и отсутствию должного подавления секреции глюкагона в ответ на прием пищи [33].

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 представляют собой ПССП, повышающие уровень активных инкретинов – гормонов желудочно-кишечного тракта, которые усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина [34].

Высокий сахароснижающий потенциал и низкий риск побочных эффектов делает ингибиторы дипептидилпептидазы 4 достаточно привлекательной терапевтической опцией.



Алоглиптин является высокоэффективным и селективным нековалентным ингибитором дипептидилпептидазы 4 [35]. Он замедляет инактивацию инкретиновых гормонов, что способствует увеличению секреции инсулина и подавлению секреции глюкагона при высоком уровне глюкозы в плазме [36]. Таким образом, алоглиптин улучшает гликемический контроль через глюкозозависимый механизм.

Алоглиптин быстро всасывается и равномерно распределяется в тканях [37]. Доказано, что алоглиптин подавляет дипептидилпептидазу 4 до 99% после 14 дней приема один раз в день в терапевтических дозах [38]. Абсолютная биодоступность алоглиптина достигает 100% [39]. На нее не оказывает существенного влияния ни прием пищи, ни одновременный прием других ПССП, в частности метформина и пиоглитазона [40, 41]. Алоглиптин не подвергается экстенсивному метаболизму, а метаболизм, связанный с цитохромом P450 (CYP), незначителен. Следовательно, не требуется коррекции дозы при одновременном применении субстратов или ингибиторов CYP [39].

Эффективность и безопасность алоглиптина подтверждены в ряде клинических исследований.

Так, в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании фазы III, проведенном R.A. DeFronzo и соавт., у 329 пациентов с СД 2 типа, не получавших терапию (исходный уровень HbA1c – $7,9 \pm 0,8\%$), лечение алоглиптином в дозе 12,5 или 25 мг/сут привело к значительному улучшению гликемического контроля по сравнению с применением плацебо. Практически у 50% пациентов, принимавших любую дозу алоглиптина, наблюдалось снижение уровня HbA1c как минимум на 0,5%, у 29% – более чем на 1,0%. Алоглиптин в дозе 25 мг/сут способствовал небольшому, но значимому снижению общего холестерина и триглицеридов в плазме [42].

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом 26-недельном исследовании R.E. Pratley и соавт. сравнили алоглиптин в дозах 12,5 и 25 мг/сут с плацебо у 500 пациентов с плохо контролируемым СД 2 типа (средний уровень HbA1c – 8,1%) на фоне терапии производными сульфонилмочевины. В группах алоглиптина 12,5 и 25 мг/сут отмечалось снижение HbA1c на 0,39–0,53% по сравнению с группой плацебо [43].

В исследовании M.A. Nauck и соавт. пациенты с неудовлетворительным контролем СД 2 типа получали алоглиптин в дозе 12,5 или 25 мг/сут или плацебо в добавление к метформину. Значения HbA1c были значительно ниже при приеме алоглиптина в любой дозе, чем при использовании плацебо, – $-0,6$ vs $-0,1\%$ [44].

В исследовании J. Rosenstock и соавт. оценивался эффект добавления алоглиптина в дозе 12,5 или 25 мг/сут к инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа без осложнений. Через 26 недель приема алоглиптина в дозе 12,5 или 25 мг уровень HbA1c снизился значительно по сравнению с применением плацебо

($-0,63$ и $-0,71$ против $-0,13\%$ соответственно). Изменение массы тела было аналогичным во всех группах. Значительных изменений липидного профиля не отмечено [45].

Комбинированная терапия пиоглитазоном и алоглиптином

Комбинация двух ПССП с разными, но взаимодополняющими механизмами действия, низким риском гипогликемий и режимом приема один раз в день является логичным шагом в улучшении лечения СД 2 типа. Эффективность и безопасность комбинации пиоглитазона и алоглиптина у пациентов с СД 2 типа проанализированы R.E. Pratley и соавт. в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании. Всего было рандомизировано 493 пациента на базовой терапии тиазолидиндионами. При этом получавшие росиглитазон были переведены на пиоглитазон в эквивалентной дозе. Допускался прием метформина и производных сульфонилмочевины на исходном этапе. Через 26 недель уровень HbA1c значительно снизился относительно исходного: в группах алоглиптина в дозах 12,5 и 25 мг на 0,66 и 0,80% соответственно, в группе плацебо – на 0,19%. Количество пациентов, у которых HbA1c уменьшился более чем на 1,0%, было в два раза больше в группе алоглиптина 12,5 мг, в три раза – в группе алоглиптина 25 мг (по сравнению с плацебо). Средняя прибавка в весе составила приблизительно 1 кг без существенных различий между тремя группами. Общее количество нежелательных явлений было одинаковым в группах алоглиптина и плацебо – 18–19%. Частота эпизодов гипогликемий зависела от базовой терапии. Важно отметить, что у принимавших комбинацию «производные сульфонилмочевины + пиоглитазон» зафиксировано около 20% случаев гипогликемий, у получавших пиоглитазон и метформин – примерно 3% [46].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом 26-недельном исследовании R.A. DeFronzo и соавт. оценивалась комбинация алоглиптина и пиоглитазона у пациентов на базовой терапии метформином [47]. Среднее снижение HbA1c от исходного уровня составило 0,89% в группе пиоглитазона, 1,43% в группе алоглиптина 12,5 мг в комбинации с пиоглитазоном и 1,42% в группе алоглиптина 25 мг в комбинации с пиоглитазоном. Комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном способствовала значительному улучшению показателей функции β -клеток, которая оценивалась по соотношению «проинсулин/инсулин» и индексам НОМА-IR и НОМА-В. Наиболее выраженное снижение соотношения «проинсулин/инсулин» наблюдалось в группах «алоглиптин 12,5 мг + пиоглитазон» и «алоглиптин 25 мг + пиоглитазон» ($-0,087$ и $-0,076$ соответственно). У получавших пиоглитазон и метформин оно составило 0,027. К концу исследования индекс НОМА-В в первых двух группах увеличился на 18,2 и 22,2,



в третьей группе – на 5,1, что было статистически значимым. Показатель НОМА-IR улучшился во всех группах, однако ни одна из групп комбинированной терапии не показала значимо большего снижения НОМА-IR, чем группа терапии пиоглитазоном [47].

В рандомизированном двойном слепом 26-недельном исследовании S.E. Inzucchi и соавт. 655 пациентов с СД 2 типа получали комбинацию алоглиптина и пиоглитазона (25 мг + 30 мг или 12,5 мг + 30 мг) либо монотерапию пиоглитазоном 30 мг/сут или алоглиптином 25 мг/сут [48]. На 26-й неделе уровень HbA1c в четырех группах уменьшился на 1,70, 1,56, 1,10 и 0,96% соответственно. Масса тела также изменилась +3,1, +2,5, +2,2 и -0,3 кг соответственно. Комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном улучшила функцию β -клеток по сравнению с монотерапией алоглиптином. Изменение соотношения «проинсулин/инсулин» (-30 против -14%, $p = 0,006$), значений индексов НОМА-В (+67 против +16%, $p = 0,018$) и НОМА-IR (-46 против -16%, $p = 0,001$) было значительно большим в группе комбинированной терапии алоглиптином 25 мг и пиоглитазоном 30 мг, чем в группе алоглиптина 25 мг/сут. Кроме того, увеличение концентрации адипонектина и снижение высокочувствительного С-реактивного белка было более выраженным при применении алоглиптина 25 мг и пиоглитазона 30 мг по сравнению с монотерапией алоглиптином 25 мг/сут [48].

Заключение

Сахарный диабет 2 типа характеризуется множественными патофизиологическими изменениями [49]. Комбинация алоглиптина и пиоглитазона влияет на многие из них, включая снижение инсулинорезистентности в скелетных мышцах, печени

и адипоцитах, усиление инкретинового эффекта, повышение секреции инсулина и снижение секреции глюкагона.

Пиоглитазон уменьшает липотоксичность и увеличивает секрецию инсулина через активацию PPAR- γ , в то время как алоглиптин улучшает функцию островковых клеток благодаря повышению секреции инсулина и снижению секреции глюкагона в ответ на высокий уровень глюкозы в плазме крови.

Алоглиптин и пиоглитазон обеспечивают аддитивный эффект, снижая уровень HbA1c и не повышая риска гипогликемических состояний. Комбинированная терапия также снижает уровень С-реактивного белка и повышает уровень адипонектина.

В исследованиях CHICAGO, PERISCOPE и PROactive продемонстрировано, что пиоглитазон положительно влияет на эндотелиальную функцию и снижает сердечно-сосудистый риск.

В 2021 г. в России был зарегистрирован препарат Инкресинк®, представляющий собой комбинацию 25 мг алоглиптина с 15 или 30 мг пиоглитазона. Наличие разных вариантов дозирования позволяет осуществлять индивидуальный подход к терапии СД 2 типа.

Инкресинк® снижает инсулинорезистентность, способствует устранению дисфункции островковых клеток у пациентов с СД 2 типа при приеме один раз в день.

Препарат Инкресинк® эффективен в снижении уровня HbA1c, хорошо переносится и характеризуется низким риском гипогликемий.

Таким образом, комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном (препаратом Инкресинк®) может повернуть вспять многие из известных на сегодняшний день патофизиологических процессов при СД 2 типа и является клинически эффективной. ☺

Литература

1. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017. Vol. 128. P. 40–50.
2. World Health Organisation. Global report on diabetes, 2016 // http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=57E375117D877275E79C2D9581F6E2B9?sequence=1.
3. Trikkalinou A., Papazafiropoulou A.K., Melidonis A. Type 2 diabetes and quality of life // *World J. Diabetes.* 2017. Vol. 8. № 4. P. 120–129.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2018 // *Diabetes Care.* 2018. Vol. 41. Suppl. 1. P. S1–S159.
5. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
6. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ.* 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
7. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015 // *Endocr. Pract.* 2015. Vol. 21. № 4. P. 438–447.
8. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.
9. Triplitt C., Cersosimo E., DeFronzo R.A. Pioglitazone and alogliptin combination therapy in type 2 diabetes: a pathophysiologically sound treatment // *Vasc. Health Risk Manag.* 2010. Vol. 6. P. 671–690.



10. *Samtani M.N.* Simple pharmacometric tools for oral anti-diabetic drug development: competitive landscape for oral non-insulin therapies in type 2 diabetes // Simple pharmacometric tools for oral anti-diabetic drug development: competitive landscape for oral non-insulin therapies in type 2 diabetes. *Biopharm. Drug Dispos.* 2010. Vol. 31. № 2–3. P. 162–177.
11. *Lehmann J.M., Moore L.B., Smith-Oliver T.A. et al.* An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. № 22. P. 12953–12956.
12. *Rizos C.V., Liberopoulos E.N., Mikhailidis D.P., Elisaf M.S.* Pleiotropic effects of thiazolidinediones // *Expert Opin. Pharmacother.* 2008. Vol. 9. № 7. P. 1087–1108.
13. *Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. et al.* Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women // *Diabetes.* 2002. Vol. 51. № 9. P. 2796–2803.
14. *Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L. et al.* Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes // *Diabetes.* 2006. Vol. 55. № 2. P. 517–522.
15. *Alam F., Islam M.A., Mohamed M. et al.* Efficacy and safety of pioglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. № 1. ID 5389.
16. *Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9493. P. 1279–1289.
17. *Lincoff A.M., Wolski K., Nicholls S.J., Nissen S.E.* Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials // *JAMA.* 2007. Vol. 298. № 10. P. 1180–1188.
18. *Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K. et al.* Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial // *JAMA.* 2008. Vol. 299. № 13. P. 1561–1573.
19. *Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B. et al.* Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial // *JAMA.* 2006. Vol. 296. № 21. P. 2572–2581.
20. *Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L. et al.* Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 14. P. 1321–1331.
21. *Strongman H., Christopher S., Majak M. et al.* Pioglitazone and cause-specific risk of mortality in patients with type 2 diabetes: extended analysis from a European multidatabase cohort study // *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2018. Vol. 6. № 1. ID e000481.
22. *Di Pino A., DeFronzo R.A.* Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents // *Endocr. Rev.* 2019. Vol. 40. № 6. P. 1447–1467.
23. *Bays H., Mandarino L., DeFronzo R.A.* Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 2. P. 463–478.
24. *Garg R., Tripathy D., Dandona P.* Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators, and therapeutic interventions // *Curr. Drug Targets.* 2003. Vol. 4. № 6. P. 487–492.
25. *De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M.* Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. № 17. P. 17070–17078.
26. *Pérez-Girón J.V., Palacios R., Martín A. et al.* Pioglitazone reduces angiotensin II-induced COX-2 expression through inhibition of ROS production and ET-1 transcription in vascular cells from spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014. Vol. 306. № 11. P. H1582–H1593.
27. *Deeg M.A., Buse J.B., Goldberg R.B. et al.* Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 10. P. 2458–2464.
28. *Bajaj M., Baig R., Suraamornkul S. et al.* Effects of pioglitazone on intramyocellular fat metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 4. P. 1916–1923.
29. *Coletta D.K., Sriwijitkamol A., Wajcberg E. et al.* Pioglitazone stimulates AMP-activated protein kinase signalling and increases the expression of genes involved in adiponectin signalling, mitochondrial function and fat oxidation in human skeletal muscle in vivo: a randomised trial // *Diabetologia.* 2009. Vol. 52. № 4. P. 723–732.
30. *Mudaliar S., Chang A.R., Henry R.R.* Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications // *Endocr. Pract.* 2003. Vol. 9. № 5. P. 406–416.
31. *Erdmann E., Charbonnel B., Wilcox R.G. et al.* Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08) // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 11. P. 2773–2778.
32. *Clarke G.D., Solis-Herrera C., Molina-Wilkins M. et al.* Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in subjects with diabetes // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 11. P. 1530–1536.
33. *Unger R.H., Aguilar-Parada E., Müller W.A., Eisentraut A.M.* Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects // *J. Clin. Invest.* 1970. Vol. 49. № 4. P. 837–848.
34. *Gedulin B., Lawler R., Jodka C., Young A.* Amylin inhibits pentagastrin-stimulated gastric acid secretion: comparison with glucagon-like peptide-1 and exendin-4 // *Diabetes.* 1997. Vol. 46. Suppl. 1. Abstr. P. 188A.



35. Feng J., Zhang Z., Wallace M.B. et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV // J. Med. Chem. 2007. Vol. 50. № 10. P. 2297–2300.
36. European Medicines Agency. Vpidia (alogliptin): EU summary of product characteristics. 2014 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf.
37. Kaku K., Kisanuki K., Shibata M., Oohira T. Benefit-risk assessment of alogliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Drug Saf. 2019. Vol. 42. № 11. P. 1311–1327.
38. Covington P., Christopher R., Davenport M. et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes // Clin. Ther. 2008. Vol. 30. № 3. P. 499–512.
39. Takeda Pharmaceuticals America Inc. Nesina (alogliptin), prescribing information, 2013 // https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022271s000lbl.pdf.
40. Karim A., Covington P., Christopher R. et al. Pharmacokinetics of alogliptin when administered with food, metformin, or cimetidine: a two-phase, crossover study in healthy subjects // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 48. № 1. P. 46–58.
41. Karim A., Laurent A., Munsaka M. et al. Coadministration of pioglitazone or glyburide and alogliptin: pharmacokinetic drug interaction assessment in healthy participants // J. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 49. № 10. P. 1210–1219.
42. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 12. P. 2315–2317.
43. Pratley R.E., Kipnes M.S., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 2. P. 167–176.
44. Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol. 63. № 1. P. 46–55.
45. Rosenstock J., Rendell M.S., Gross J.L. et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 12. P. 1145–1152.
46. Pratley R.E., Reusch J. E.-B., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 10. P. 2361–2371.
47. DeFronzo R.A., Burant C.F., Fleck P. et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 5. P. 1615–1622.
48. Inzucchi S.E., Rosenstock J., Seufert J. et al. Effect of combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes on b-cell function and insulin resistance // Diabetes. 2009. Vol. 58. Suppl. 1. P. A520.
49. DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // Med. Clin. North Am. 2004. Vol. 88. № 4. P. 787–835.

Pathophysiologically Based Combination Therapy with Alogliptin and Pioglitazone in Type 2 Diabetes Mellitus

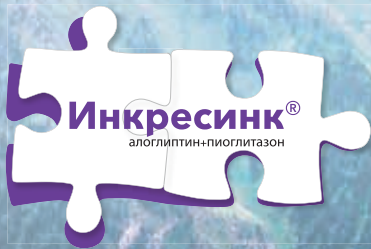
N.A. Petunina, MD, PhD, Prof., I.A. Kuzina, M.E. Telnova, PhD, E.V. Goncharova, PhD, N.S. Martirosian, PhD, T.V. Beregovaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina A. Kuzina, mia986@mai.ru

Insulin resistance and islet cell dysfunction are the main pathophysiological disorders in type 2 diabetes mellitus (T2DM). In this regard, the key areas of therapy for T2DM are to improve the sensitivity of cells to insulin and the function of β -cells. Pioglitazone is a potent insulin sensitizer that improves pancreatic β -cells function, but also slows down the atherosclerotic process and cardiovascular risks. A decrease in the incretin effect contributes to islet cell dysfunction, which leads to impaired insulin secretion and an increase in glucagon secretion. Inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 improve pancreatic islet cell function by increasing glucose-dependent insulin secretion and decreasing plasma glucagon levels. Alogliptin reduces glycated hemoglobin (HbA1c) levels, is weight neutral, has an excellent safety profile, and can be used in combination with other oral hypoglycemic drugs and insulin. The use of a combination drug with alogliptin and pioglitazone is aimed at eliminating both insulin resistance and islet cell dysfunction in T2DM. Clinical studies have confirmed the benefits of combination therapy in reducing HbA1c compared to monotherapy. The persistence of reducing HbA1c also provides an improvement in the function of β -cells in the pancreas, which is not always possible with monotherapy. The combination of alogliptin and pioglitazone is a pathophysiologically reliable treatment for T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, β -cells dysfunction, pioglitazone, alogliptin



Реклама



Преодолеть барьер инсулинорезистентности!

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-№(000188)-(РФ-РУ). Торговое название препарата: ИНКРЕСИНК®. Международное непатентованное наименование: пиоглитазон и алоглиптин. Фармакотерапевтическая группа: комбинация гипогликемических препаратов для приема внутрь. Код АТХ: A10BD09.

Показания к применению: Препарат Инкресинк показан для применения у взрослых от 18 лет во второй и третьей линии терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2).

• в качестве дополнения к диете и упражнениям для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела), у которых монотерапия пиоглитазоном не привела к надлежащему контролю гликемии и которые не могут получать метформин в связи с наличием противопоказаний или непереносимости.

• в комбинации с метформин (т.е. тройная комбинированная терапия) в качестве дополнения к диете и упражнениям для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела), у которых не достигнут надлежащий контроль гликемии при применении максимальной переносимой дозы метформина и пиоглитазона. Кроме того, препарат Инкресинк может применяться как замена таблеток алоглиптина и пиоглитазона, принимаемых отдельно, у тех взрослых пациентов (18 лет и старше) с СД2, которые ранее получали данную комбинацию.

Противопоказания: Гиперчувствительности к действующим веществам или к любому вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1 или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ингибитору дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отёк. Хроническая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность в анамнезе (функциональный класс I-IV по функциональной классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). Печеночная недостаточность. Диабетический кетоацидоз. Рак мочевого пузыря в анамнезе. Макрогематурия неясной этиологии.

Фертильность, беременность и лактация: Нет данных о применении препарата Инкресинк у беременных женщин. Применение препарата Инкресинк во время беременности противопоказано.

Режим дозирования и способ применения: Для различных режимов дозирования препарат Инкресинк доступен в виде таблеток, покрытых плёночной оболочкой, с дозировкой 25 мг + 15 мг, 25 мг + 30 мг. Взрослые (18 лет и старше). Доза препарата Инкресинк должна подбираться индивидуально на основании проводимого режима лечения пациента. Для пациентов, заменяющих отдельные таблетки алоглиптина и пиоглитазона, следует выбрать препарат с суточными дозировками алоглиптина и пиоглитазона, соответствующими уже принимаемому. Максимальная рекомендуемая суточная доза, равная 25 мг алоглиптина и 45 мг пиоглитазона, не должна превышать. Для пациентов с непереносимостью метформина или при наличии противопоказаний к приёму метформина, при недостаточном контроле на фоне монотерапии пиоглитазоном рекомендуемая доза препарата Инкресинк составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем на фоне двойной терапии пиоглитазоном и максимальной переносимой дозой метформина доза метформина остаётся прежней, при этом одновременно назначается препарат Инкресинк. Рекомендуемая доза составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки. Следует соблюдать осторожность при

назначении алоглиптина в комбинации с метформин и тиазопиридином, так как при данной трёхкомпонентной терапии наблюдается повышенный риск гипогликемии. В случае гипогликемии следует рассмотреть возможность уменьшения дозы тиазопиридиона или метформина.

Особые указания и меры предосторожности при применении: Печеночная недостаточность. У пациентов с печеночной недостаточностью лёгкой степени тяжести (КК ≥ 50 мл/мин) не требуется коррекция дозы препарата Инкресинк. Препарат Инкресинк в дозировках 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг не рекомендуется пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, с тяжёлым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, поскольку данным пациентам показана меньшая дозировка алоглиптина, чем представленная в фиксированной комбинации препарата Инкресинк. Пациентам с печеночной недостаточностью рекомендуется проводить оценку функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до начала и периодически в течение лечения препаратом Инкресинк).

Увеличение массы тела. В клинических исследованиях с применением пиоглитазона отмечено дозозависимое увеличение массы тела, что может быть связано с накоплением жировых масс и, в некоторых случаях, с задержкой жидкости. В некоторых случаях увеличение массы тела может быть симптомом сердечной недостаточности, поэтому массу тела следует тщательно контролировать. Пациентам с сахарным диабетом следует контролировать режим питания. Пациентов следует предупредить о необходимости строгого соблюдения низкокалорийной диеты.

Нежелательные реакции: Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось во время лечения Инкресинком, являются: инфекции верхних дыхательных путей (синусит или назофарингит), гипогликемия, головная боль, боль в животе, диспепсия, тошнота, зуд, миалгия, периферический отёк, увеличение массы тела. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.

Отёки. Об отёке сообщалось у 6–9% пациентов, принимавших пиоглитазон в течение одного года в ходе контролируемых клинических исследований. Частота возникновения отёка в группах, получавших препарат сравнения (сульфонилмочевина, метформин), составила 2–5%. В отчётах описывались случаи от легкого до умеренного отёка, как правило, не требовавшие прекращения лечения.

Увеличение массы тела. В ходе исследований с контролем по активному препарату сравнения средняя прибавка веса при применении пиоглитазона в качестве монотерапии составила 2–3 кг на протяжении одного года. Эти показатели схожи с данными, полученными при анализе группы, получавшей активный препарат сравнения сульфониломочевина. В ходе исследования комбинированной терапии, при применении пиоглитазона в качестве дополнения к метформину отмечалась средняя прибавка веса 1,5 кг на протяжении одного года, а при применении в качестве дополнения к препарату сульфониломочевина этот показатель составил 2,8 кг.

Гипогликемия. В исследовании монотерапии частота распространённости гипогликемии составила 1,5% среди пациентов, получавших алоглиптин, по сравнению с 1,6% в группе плацебо. Использование алоглиптина в качестве дополнительной терапии к глибенкламиду или инсулину не повышало частоту распространённости гипогликемии по сравнению с плацебо. В исследовании монотерапии, сравнивавшем алоглиптин и производное сульфониломочевина у пожилых пациентов, частота распространённости гипогликемии составила 5,4% для алоглиптина по сравнению с 2,6% для глизилида. В клинических исследованиях пиоглитазона нежелательные реакции в виде гипогликемии были зарегистрированы на основании клинической оценки исследователей и не требовали подтверждения с помощью определения уровня глюкозы в периферической крови.

Более полную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата.

АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00. Факс: +7 (831) 430-72-13, www.stada.ru.

Только для специалистов здравоохранения.

STADA



Гипотиреоз: принципы диагностики и подходы к терапии

Ф.М. Абдулхабирова, к.м.н.

Адрес для переписки: Фатима Магомедовна Абдулхабирова, a-fatima@yandex.ru

Для цитирования: Абдулхабирова Ф.М. Гипотиреоз: принципы диагностики и подходы к терапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 20. С. 14–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-20-14-18

Гипотиреоз – один из наиболее часто встречающихся синдромов в эндокринологической практике. В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии, этиологии, различные варианты клинического течения патологии. Обсуждаются основные и дополнительные методы верификации всех форм гипотиреоза. Особое внимание уделяется принципам заместительной гормональной терапии, в том числе подбору индивидуальной дозы левотироксина натрия. Приведены факторы, способные повлиять на адекватную компенсацию гипотиреоза, и варианты коррекции терапии. Представлены характеристики новой безлактозной формы L-тироксина и ее преимущества.

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин, левотироксин натрия, хронический аутоиммунный тиреоидит

Введение

Гипотиреоз – клинический синдром, чаще вызванный стойким, реже – транзиторным дефицитом гормонов щитовидной железы.

На сегодняшний день гипотиреоз является самым распространенным функциональным нарушением щитовидной железы. Даже в отсутствие скрининга взрослого населения встречаемость манифестного гипотиреоза, по разным данным, достигает 0,1–2,0%, его субклинических форм – 15% [1]

Уровень заболеваемости повышается с возрастом, при этом чаще у женщин.

Установлено также, что за год в 5% случаев субклинический гипотиреоз переходит в манифестный.

Врожденный гипотиреоз достаточно гетерогенная по этиологии группа заболеваний, обусловленных морфофункциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы или их анатомическим повреждением в период внутриутробного развития. В настоящее время скрининг на врожденный гипотиреоз на законодательном уровне введен практически во всех странах мира, включая Россию.

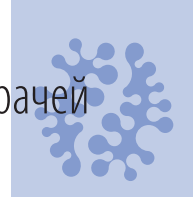
Врожденный гипотиреоз выявляется у одного из 4000–5000 новорожденных. Его распространенность во многом зависит от наличия и степени выраженности дефицита йода в регионе.

Классификация гипотиреоза

С учетом генеза гипотиреоз подразделяют на первичный, вторичный, или центральный, и периферический (табл. 1). В подавляющем большинстве случаев в кли-

нической практике встречается именно первичный гипотиреоз в исходе полного или частичного отсутствия выработки гормонов тканью щитовидной железы. Вторичный гипотиреоз – более редкое состояние. Он развивается вследствие недостаточной продукции тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом и/или тиреотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом. Еще реже приходится сталкиваться с периферическим гипотиреозом, причиной которого является нарушение транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов в периферических тканях.

Ятрогенный генез гипотиреоза практически всегда очевиден, поэтому для исключения осложнений требуется немедленная заместительная гормональная терапия. Другие причины нарушения синтеза тиреоидных гормонов зачастую выявляются случайно и не всегда своевременно. Так, хронический аутоиммунный тиреоидит признан ведущей причиной развития эндогенного гипотиреоза, особенно его субклинических форм. Как правило, хронический аутоиммунный тиреоидит диагностируется в рамках комплексного обследования других заболеваний или состояний. Ее патофизиология вызвана деструкцией ткани щитовидной железы специфическими антителами. Однако наличие данных антител не всегда приводит к развитию гипотиреоза. Хронический аутоиммунный тиреоидит встречается как в виде самостоятельного заболевания, так и в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов. В регионах с умеренным и тяжелым йодным дефицитом также может встречаться гипотиреоз. Его распространенность будет самой высокой среди детского населения. У беременных он может привести к нарушению физического и интеллектуального развития плода. Следует проводить



четкую дифференциальную диагностику гипотиреоза, возникшего на фоне йододефицита, и гипотиреоза, индуцированного хроническим аутоиммунным тиреоидитом, поскольку препараты калия йодида не приведут к компенсации последнего.

Не только дефицит, но и избыток йода может стать причиной патологических состояний. Так, при потреблении йода свыше 1000 мкг/сут существует риск развития йод-индуцированного тиреотоксикоза или гипотиреоза.

По степеням тяжести первичный гипотиреоз подразделяют:

- ✓ на субклинический (уровень ТТГ повышен, уровни тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) в пределах нормы);
- ✓ манифестный (уровень ТТГ повышен, уровни T_4 и T_3 снижены, есть клинические признаки гипотиреоза);
- ✓ тяжелый (осложненный).

Клиническая картина

В основе патогенеза гипотиреоза лежит снижение обменных процессов, потребления кислорода, интенсивности окислительного фосфорилирования и синтеза аденозинтрифосфата в каждой системе организма с поэтапным развитием целого ряда нарушений. Однако клиническая картина крайне вариабельна и зависит от степени выраженности, длительности течения гипотиреоза, индивидуальной чувствительности периферических тканей к дефициту тиреоидных гормонов. Кроме того, в ней нет ни одного строго специфичного именно для гипотиреоза признака. Как следствие, верифицировать диагноз можно только по уровню ТТГ и/или свободного T_4 (св. T_4).

Наиболее развернутая клиническая картина гипотиреоза, которая неизбежно развивалась после тиреоидэктомии, была описана выдающимся хирургом Т. Кохером в 1872–1883 гг.

Среди самых частых проявлений отмечают утомляемость, слабость, сонливость, замедление мышления и речи, ухудшение памяти, двигательная заторможенность, отек лица и рук, подавленный эмоциональный фон, нарушение менструального цикла, бесплодие, увеличение массы тела, сухость кожи, запоры и т.д.

При дальнейшем обследовании обнаруживается дислипидемия, по результатам электрокардиограммы – брадикардия и уменьшение амплитуды комплексов QRS, замедление внутрипредсердной, предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости. Для выраженно-

го гипотиреоза характерны выпоты в перикард и плевру. В силу вариабельности клинических масок часть пациентов с недиагностированным гипотиреозом, особенно пожилого возраста, могут обследоваться в непрофильных стационарах.

При наличии сочетанного гипотиреоза может усугубляться течение хронических соматических расстройств. Гипотиреоз ассоциируется с риском развития атеросклероза, инфаркта миокарда (включая безболевого формы), гиперкоагуляции, снижения уровня эндотелиальной вазодилатации, аритмии (как правило, синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла), диастолической артериальной гипертензии.

Как манифестный, так и субклинический гипотиреоз связан с риском нарушения фертильности, невынашивания беременности, нарушения развития плода (вплоть до внутриутробной гибели). Именно поэтому исследование ТТГ обязательно должно входить в алгоритм обследования женщин с нарушением менструального цикла, гиперпролактинемией, бесплодием, привычным невынашиванием беременности и при подготовке к беременности с помощью методов высоких репродуктивных технологий.

При вторичном, или центральном, гипотиреозе, как правило, имеют место симптомы недостаточности других тропных гормонов гипофиза, что требует комплексной гормональной терапии.

При длительно не леченном манифестном гипотиреозе возможно развитие самого редкого на сегодняшний день, но опасного осложнения – гипотиреоидной (микседематозной) комы, требующей незамедлительных реанимационных мероприятий и ассоциирующейся с высокой летальностью.

Диагностика

Для диагностики гипотиреоза крайне важен сбор анамнеза и физикальное обследование. С целью верификации диагноза требуется лабораторная диагностика.

Основные исследования. Для подтверждения диагноза и установления степени тяжести заболевания необходимо определить уровни ТТГ и св. T_4 .

Для первичного гипотиреоза характерно повышение уровня базального ТТГ. При манифестной форме отмечается также снижение концентрации св. T_4 . При субклинической форме уровень св. T_4 находится в пределах референсных значений.

Таблица 1. Классификация гипотиреоза в зависимости от этиологии

Первичный гипотиреоз	Вторичный (центральный) гипотиреоз
<p>Хронический аутоиммунный тиреоидит</p> <p>Подострый, «молчащий», послеродовый тиреоидит (после деструктивной фазы)</p> <p>Дефицит и избыток потребления йода</p> <p>Тиреоидэктомия или субтотальная резекция щитовидной железы</p> <p>Терапия радиоактивным йодом</p> <p>Медикаментозное и токсическое воздействие (тиреостатики, литий, перхлорат, интерферон-α, интерлейкин 2, этионамид)</p> <p>Врожденная патология: агенезия/дисгенезия щитовидной железы, нарушение синтеза тиреоидных гормонов</p> <p>Инфекционные и инфильтративные поражения щитовидной железы (тиреоидит Риделя, саркоидоз, лимфома, туберкулез и др.)</p>	<p>Патологические процессы области гипофиза/гипоталамуса:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ травматическое или лучевое повреждение (хирургические операции, протонная терапия) ■ ишемические и геморрагические повреждения, аневризма внутренней сонной артерии ■ инфекционные и инфильтративные процессы (абсцесс, туберкулез, гистиоцитоз) ■ хронический лимфоцитарный гипофизит ■ врожденные нарушения (гипоплазия/дисплазия гипофиза или генетические нарушения синтеза рецептора тиреотропного рилизинг-гормона, β-субъединицы тиреотропного гормона, гена Pit-1) ■ опухоли гипоталамо-гипофизарной области (первичные и метастазы других опухолей)



Вторичный гипотиреоз устанавливают на основании сниженной концентрации ТТГ и св. T_4 .

Дополнительные исследования. В качестве дополнительных методов используют:

- ✓ определение уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину при подозрении на аутоиммунный генез гипотиреоза;
- ✓ ультразвуковое исследование щитовидной железы;
- ✓ изотопную сцинтиграфию для диагностики агенезии или эктопии щитовидной железы;
- ✓ магнитно-резонансную томографию головного мозга при подозрении на вторичный гипотиреоз в отсутствие в анамнезе хирургических вмешательств и лучевой терапии гипоталамо-гипофизарной области.

Изменение периферической конверсии тиреоидных гормонов при тяжелых заболеваниях и отсутствии патологии щитовидной железы описано в литературе как синдром эутиреоидной патологии, или синдром псевдодисфункции щитовидной железы. По всей видимости, данный синдром имеет приспособительный генез и не требует терапии препаратами тиреоидных гормонов.

Лечение

Лечение гипотиреоза основывается на принципах заместительной гормональной терапии. Медикаментозная компенсация гипотиреоза, особенно манифестного, является жизненно необходимой. Она значительно улучшает прогноз и качество жизни пациентов.

Препаратом выбора является синтетический аналог левотироксина (натриевая соль тироксина), полностью идентичный тироксину, продуцируемому щитовидной железой. Синтетические аналоги левотироксина применяются в практической медицине уже более 100 лет и имитируют физиологический обмен тиреоидных гормонов, при котором 80% тироксина конвертируется в периферических тканях в более активный T_3 .

Дозы препарата подбирают индивидуально в зависимости от генеза гипотиреоза, его тяжести, возраста пациента, его массы тела, наличия сопутствующей патологии (особенно сердечно-сосудистых заболеваний), а также от планирования или наступления беременности.

При заместительной гормональной терапии субклинического гипотиреоза доза препарата назначается из расчета 1 мкг на 1 кг массы тела, манифестного – из расчета 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела. При супрессивной гормональной терапии (после хирургического или комбинированного лечения высококодифференцированных злокачественных опухолей щитовидной железы) доза подбирается из расчета 2,3–2,6 мкг на 1 кг массы тела.

При вторичном гипотиреозе доза левотироксина назначается исходя из возраста пациента. Для пациентов моложе 60 лет рекомендуемая доза – 1,21–1,60 мкг/кг/сут, старше 60 лет – 1,0–1,2 мкг/кг/сут. Последняя также показана более молодым пациентам с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [2].

Ряду пациентов необходима титрация дозы левотироксина. Лечение начинают с наименьших доз (12,5–25,0 мкг) с еженедельным повышением на 12,5–25,0 мкг до достижения целевых значений. Обычно данный метод применяется у пожилых пациентов с сопутствующей сердечно-

сосудистой патологией. У лиц молодого возраста без значимых хронических заболеваний назначение полной дозы считается безопасным. Полная доза препарата для заместительной или супрессивной терапии также показана после тиреоидэктомии.

В случае диагностирования гипотиреоза во время беременности полная заместительная гормональная терапия проводится из расчета 1,2 мкг на 1 кг массы при субклиническом и 2,3 мкг на 1 кг массы тела при манифестном гипотиреозе. При компенсированном гипотиреозе и наступлении беременности доза левотироксина увеличивается на 20–30% от исходной. После родов ее уменьшают до исходной, то есть той, которая принималась до беременности. Контрольное определение концентрации ТТГ рекомендуется примерно через шесть недель после родов [3].

У новорожденных при диагностировании врожденного гипотиреоза доза левотироксина составляет 10–15 мкг на 1 кг. Вопрос о назначении гормональной терапии при субклиническом гипотиреозе остается дискуссионным, за исключением беременности или подготовки к беременности.

Во время беременности терапия левотироксином может быть рекомендована женщинам с АТ-ТПО(+) и уровнем ТТГ > 2,5 и < 4 мЕд/л, в отсутствие АТ-ТПО, но с содержанием ТТГ > 4,0 и < 10 мЕд/л [4].

В других случаях при впервые выявленном субклиническом гипотиреозе требуется контроль ТТГ в динамике через три – шесть месяцев.

При диагнозе «субклинический гипотиреоз» заместительная терапия левотироксином проводится при уровне ТТГ от 10 мЕд/л и выше или как минимум двукратном выявлении уровня ТТГ более 6–7 мЕд/л.

Контроль за адекватностью заместительной и супрессивной терапии осуществляется по уровню ТТГ при первичном гипотиреозе и значениям св. T_4 при центральном гипотиреозе.

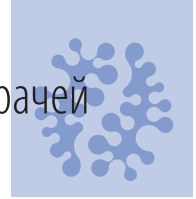
Препарат применяется ежедневно.

Наибольшая биодоступность достигается при приеме левотироксина утром натощак минимум за 30–40 минут до завтрака.

Значительное колебание уровня ТТГ или недостижение целевых уровней требуют оценки реальной комплаентности пациента лечению, а также поиска возможных причин нарушения абсорбции левотироксина. Сложности могут быть связаны не только с нарушением схемы или пропуском приема препарата, но и с множеством других факторов, которые необходимо учитывать во время терапии гипотиреоза (табл. 2).

Большое значение в эффективности заместительной гормональной терапии отводится правильному выбору препарата левотироксина. Современные препараты левотироксина натрия разных производителей различаются биодоступностью и биоэквивалентностью, что отражается на компенсации гипотиреоза. Кроме того, важен вид наполнителя, который составляет большую часть таблетки и в значительной мере влияет на стабильность активного вещества.

Установлено, что разные наполнители по-разному влияют на стабильность левотироксина натрия. Так, в исследованиях Н. Patel и соавт. показано, что у препарата L-тироксин, в состав которого входит лактоза, быстрее снижается активность по сравнению с препаратом, из-



готовленным с использованием двухосновного фосфата кальция [5]. За шесть месяцев активность первого снизилась примерно на 30%, что сопровождалось значительным накоплением влаги (0,8–5,0%). При тех же условиях хранения снижение активности левотироксина натрия с двухосновным фосфатом кальция составило лишь 15%. На сегодняшний день доказано, что формула левотироксина без лактозы более стабильная и позволяет более точно подбирать дозы для лечения [6].

В настоящее время на фармацевтическом рынке России представлен один препарат левотироксина, не содержащий лактозу, – L-тироксин (компания «Берлин-Хеми/А. Менарини»).

При наличии сопутствующей надпочечниковой недостаточности вторичного или первичного генеза заместительную терапию гипотиреоза рекомендуется начинать только после назначения глюкокортикостероидов во избежание развития адреналового криза.

Необходимо напомнить, что целью компенсации гипотиреоза любого генеза является стойкое поддержание тиреоидных гормонов на уровне, удовлетворяющем физиологическим потребностям (норма ТТГ при первичном гипотиреозе – 0,4–4,0 мЕд/л для взрослых при небольшой вариабельности референсных значений в разных лабораториях). Как правило, оптимальным считается уровень ТТГ в пределах 1,0–3,0 мЕд/л. При вторичном гипотиреозе целевым уровнем св. T_4 признан уровень выше медианы референсного диапазона [7].

Критерием адекватности лечения служит исчезновение клинических и лабораторных проявлений гипотиреоза.

Основные побочные действия препаратов тиреоидных гормонов (сердцебиение, тремор, гиперкинезы, повышенная возбудимость, диарея, уменьшение массы тела) возникают при передозировке и обусловлены развитием медикаментозного тиреотоксикоза.

При снижении ТТГ более 0,1 мЕд/л у лиц старше 60 лет возможно развитие фибрилляции предсердий [8].

Наличие тиреотоксикоза, в том числе ятрогенного, также ассоциируется с возникновением или усугублением остеопении/остеопороза и переломов позвоночника и бедра у женщин в постменопаузе [9].

Критерием передозировки левотироксина натрия при вторичном гипотиреозе является уровень св. T_4 выше или на верхней границе референсного диапазона (при условии забора крови до приема препарата) в сочетании с клиническими проявлениями тиреотоксикоза или высоким уровнем св. T_3 .

Комбинированные препараты тиреоидных гормонов (L- T_4 и L- T_3) для заместительной терапии гипотиреоза используются редко, только при сохранении жалоб, клинических проявлений и дислипидемии на фоне подобранной монотерапии левотироксином у комплаентных пациентов молодого возраста без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

В отсутствие улучшения в течение трех месяцев комбинированную терапию отменяют [10]. Важно подчеркнуть, что в настоящее время в России не зарегистрированы препараты, содержащие синтетический трийодтиронин. Альтернативы препаратам тиреоидных гормонов при лечении гипотиреоза пока нет.

Таблица 2. Причины отсутствия компенсации гипотиреоза на фоне адекватно подобранной дозы левотироксина и способы их коррекции

Факторы, влияющие на медикаментозную компенсацию гипотиреоза	Рекомендации по тактике ведения
Одновременный прием: <ul style="list-style-type: none"> ■ ингибиторов протонной помпы ■ гидроксида алюминия ■ карбоната кальция ■ сульфата железа ■ ионообменных смол ■ эстрогенов, андрогенов, стероидов ■ сукральфата ■ ралоксифена ■ фенобарбитала ■ фенитоина ■ карбамазепина ■ сертралина 	Повышение или снижение дозы левотироксина Более частый контроль уровня тиреотропного гормона Соблюдение интервала между приемом препаратов левотироксина и кальция и/или железа около четырех часов
Смена препарата левотироксина (смена бренда/производителя препарата)	Более частый контроль тиреотропного гормона Возможно повышение или снижение дозы препарата или возвращение к препарату прежнего производителя
Резкие колебания массы тела	Более частый контроль тиреотропного гормона Коррекция дозы левотироксина при наличии гипо- и гипертиреоза Рекомендации по модификации образа жизни
Изменение характера питания, употребление пищевых волокон и продуктов с соей	Коррекция питания Увеличение дозы левотироксина
Применение БАД с вытяжками из эндокринных желез животных и йодом	Тщательный сбор анамнеза Отмена БАД
Синдром мальабсорбции после бариатрических операций	Одновременное лечение в специализированном гастроэнтерологическом учреждении
Уменьшение клиренса тироксина с возрастом	Уменьшение дозы у пожилых пациентов
Казуистически редко при развитии болезни Грейвса у пациентов с гипотиреозом (хроническим аутоиммунным тиреоидитом) и изменении продукции блокирующих антител к рецептору тиреотропного гормона на стимулирующие антитела	Отмена левотироксина



Не существует также немедикаментозных методов лечения гипотиреоза.

Заключение

Гипотиреоз является достаточно распространенным синдромом, генез которого может быть связан с большим количеством патологических состояний, а также инвазивных вмешательств, касающихся не только щитовидной железы, но и гипоталамо-гипофизарной области. Клиническая картина гипотиреоза разнообразна. Патология зачастую маскируется под заболевания других органов и систем, что приводит к неправильной диагностике и тактике ведения. В то же самое время гипотиреоз приводит к усугублению уже существующих хронических заболеваний. Верифицировать гипотиреоз можно с помощью исследования уровней ТТГ и св. Т₄. Другие методы используются как дополнительные, в том числе для установления причин дефицита тиреоидных гормонов.

Единственным методом лечения гипотиреоза, независимо от его генеза, признана заместительная гормональная терапия синтетическими препаратами левотироксина. Преимуществом препарата L-тироксина компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» является безлактозная формула. Она обеспечивает более высокую стабильность активного вещества и безопасность применения у пациентов с гипотиреозом и лактозной недостаточностью.

Дозы левотироксина будут зависеть от выраженности гипотиреоза (субклинический или манифестный), массы тела пациента, физиологического состояния (беременность), возраста и наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, целей терапии (заместительная или супрессивная) и приема ряда препаратов.

Терапия левотироксином, как правило, пожизненная и требует тщательного подбора адекватной дозы, регулярного контроля уровня гормонов и наблюдения эндокринолога. 🌐

Литература

1. *Vanderpump M.P.* The epidemiology of thyroid diseases // *The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text* / ed. L.E. Braverman, R.D. Utiger. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004. P. 398–406.
2. *Persani L., Cangiano B., Bonomi M.* The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018 // *Endocr. Connect.* 2019. Vol. 8. № 2. P. R44–R54.
3. *Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum // *Thyroid.* 2017. Vol. 27. № 3. P. 315–389.
4. *Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M. et al.* Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 103. № 3. P. 926–935.
5. *Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A.* The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets // *Int. J. Pharm.* 2003. Vol. 264. № 1–2. P. 35–43.
6. *Lipp H.-P., Hostalek U.* A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards // *Curr. Med. Res. Opin.* 2019. Vol. 35. № 1. P. 147–150.
7. *Persani L., Brabant G., Dattani M. et al.* 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism // *Eur. Thyroid J.* 2018. Vol. 7. № 5. P. 225–237.
8. *Sawin C., Geller A., Wolf P.A. et al.* Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. № 19. P. 1249–1252.
9. *Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C. et al.* Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. № 7. P. 561–568.
10. *Wiersinga W.M., Duntas L., Fadjev V. et al.* 2012 ETA guidelines: the Use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism // *Eur. Thyroid J.* 2012. Vol. 1. № 2. P. 55–71.

Hypothyroidism: Principles of Diagnosis and Approaches to Therapy

F.M. Abdulkhabirova, PhD

National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Fatima M. Abdulkhabirova, a-fatima@yandex.ru

Hypothyroidism is one of the most common syndromes in endocrine practice.

The article reviews the issues of epidemiology, etiology, and different variants of the pathology clinical course.

Discussed the main and additional methods of verification of all forms of hypothyroidism. Special attention focused for the principles of hormone replacement therapy, including the selection of an individual dose of levothyroxine sodium. Provided the factors that can affect the adequate compensation of hypothyroidism and options for correcting therapy. Presented the characteristics of a new lactose-free form of L-thyroxine and its advantages.

Key words: thyroid gland, hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone, thyroxine, triiodothyronine, levothyroxine sodium, chronic autoimmune thyroiditis



Реклама

ЯРОСЛАВ ЭНД 11-11 2021

Российский научно-практический конгресс ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

ОРГАНИЗАТОРЫ

- › ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- › Межрегиональная общественная организация «Ассоциация гинекологов-эндокринологов»
- › Российская ассоциация по менопаузе
- › Российское общество акушеров-гинекологов



Российская ассоциация по менопаузе



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России (ул. Академика Опарина, 4)



Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Ивент»

Подробнее на сайте www.medievent.ru

› Научная программа
Гюзьяль Искандеровна
Табеева
doctor.gtab@gmail.com

› Регистрация участников
Николай Скибин
reg@medievent.ru
+7 (929) 646-51-66

› Менеджер проекта
Светлана Ранская
pro_1@medievent.ru
+7 (926) 610-23-74

› Аккредитация СМИ
Еремеева Ольга
pr@medievent.ru
+7 (926) 611-23-59



Место Субетты в комплексном лечении СД 2 типа

С.В. Подачина, к.м.н.

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

Для цитирования: Подачина С.В. Место Субетты в комплексном лечении СД 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 20. С. 20–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-20-20-24

Сахарный диабет (СД) является серьезной медико-социальной проблемой. Так, распространенность СД неуклонно растет во всех странах. При этом 90% случаев приходится на СД 2 типа.

Сахарный диабет 2 типа часто развивается на фоне ожирения, инсулинорезистентности (ИР). Поэтому основу терапии должны составлять препараты, влияющие на ИР. Метформин является практически единственным лекарственным средством, улучшающим чувствительность тканей к инсулину. В связи с этим поиск новых способов лечения, воздействующих на ожирение и ИР, по-прежнему остается актуальным. Появление на фармацевтическом рынке препаратов, влияющих на рецепторы инсулина, повышение их чувствительности к инсулину, в частности препарата Субетта, вызывает закономерный интерес у диабетологов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, инсулинорезистентность, инсулиновый рецептор, Субетта

Несмотря на определенные успехи в клинической и экспериментальной диабетологии, отмечается возрастание распространенности сахарного диабета (СД). Так, согласно данным экспертов Международной федерации диабета, в настоящее время в мире насчитывается около 500 млн больных [1, 2]. При этом на СД 2 типа приходится большая доля случаев. И когда говорят об эпидемии СД, имеют в виду прежде всего СД 2 типа.

На сегодняшний день перечень препаратов для коррекции гликемии при СД 2 типа достаточно большой, что позволяет учитывать особенности каждого пациента при выборе терапии. Тем не менее уровень инвалидизации и смертности вследствие развития осложнений СД остается очень высоким.

Основной причиной такой ситуации является неудовлетворительный контроль гликемии. С одной стороны, рекомендации по здоровому образу жизни, соблюдению правил питания часто не выполняются пациентами. С другой – для назначения оптимальной патогенетической терапии требуется определенное мастерство врача.

Целевые значения гликемии определяются с учетом возраста пациента, длительности диабета, сопутствующих заболеваний (таблица). Больному необходимо объяснить метод лечения и важность активного участия в данном процессе [2]. Это повысит приверженность лечению и, как следствие, улучшит контроль заболевания.

Связь гликемического контроля с развитием и тяжестью осложнений СД продемонстрирована во многих исследованиях, в частности в исследованиях DCCT [3]

и UKPDS [4]. Установлено, что чем лучше показатели гликемии, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), тем более значимо снижается частота сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

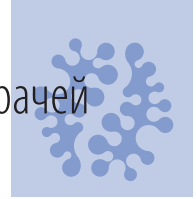
Сахарный диабет 2 типа – гетерогенное и полигенное заболевание. В его развитии участвуют как внутренние (в том числе генетические), так и внешние факторы. Среди механизмов его развития указывают инсулинорезистентность (ИР), дисфункцию β -клеток, влияние глюкагона (бигормональная теория развития), инкретиновые нарушения, центральные механизмы влияния на углеводный обмен и др. [5, 6]. Определить конкретный механизм достаточно трудно. Необходимы большие диагностические возможности, включая лабораторные и инструментальные, и, что самое главное, широкие знания и опыт врача.

В клинической практике чаще встречаются больные СД 2 типа, развившимся на фоне ожирения.

Ожирение признано фактором риска возникновения многих заболеваний, ассоциированных с нарушением метаболизма, в том числе СД 2 типа.

Метаболические нарушения в свою очередь являются результатом ИР.

Инсулинорезистентность по своей природе гетерогенна. Понятие «инсулинорезистентность» напрямую связано с клетками и тканями, чувствительными к инсулину и получающими глюкозу посредством взаимодействия рецепторов с инсулином. Так, ИР отмечается в печени, мышцах и жировой ткани. Жировая ткань сохраняет чувствительность к инсулину достаточно долго, даже тогда, когда в печени и мышцах уже имеет место ИР [7].



Целевые значения HbA1c в зависимости от клинической ситуации*

Клиническая характеристика	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой 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 сахарного диабета, хроническая болезнь почек 3–5-й стадий, деменция.

Необходимо подчеркнуть, что в той или иной степени все органы и системы, включая центральную нервную систему, страдают от ИР.

Механизмы возникновения ИР изучены недостаточно. Исследователи единодушны в том, что ее причинами являются неправильное, высококалорийное питание, низкая физическая активность, воспаление, стресс [8]. Полагают, что при наличии указанных факторов нарушается фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора. Феномен ИР обусловлен выраженным дефектом захвата глюкозы. Уровень глюкозы в крови всегда отражает степень чувствительности клеток-мишеней к инсулину. На начальных этапах нарушения углеводного обмена чувствительность тканей к инсулину снижается незначительно. Компенсаторно увеличивается секреция инсулина β -клетками. На стадии нарушения толерантности к глюкозе чувствительность тканей к инсулину еще больше снижается. При показателях гликемии, соответствующих СД, ИР становится критической и вызывает каскад патологических состояний, включая ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию, эндотелиальную дисфункцию.

Повышение секреции инсулина усиливает ИР, увеличивается продукция глюкозы печенью и соответственно гликемия натощак. В условиях хронической гипергликемии развивается дисфункция β -клеток, которая влияет на постпрандиальную гликемию. Инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия обуславливают развитие артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушение обмена мочевой кислоты и другие метаболические нарушения [9]. Все это в сочетании с изменением метаболизма глюкозы приводит к дисфункции эндотелия и атеросклерозу. Для оценки уровня ИР у пациентов с абдоминальным ожирением (с нормальным уровнем гликемии) используется НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance). Данный индекс можно рассчитать в лабораторных условиях либо с помощью

калькуляторов, умножив значение глюкозы натощак (ммоль/л) на концентрацию инсулина натощак (мкЕД/л) и разделив полученное число на 22,510.

При нарушении углеводного обмена отмечается патологическое изменение состава липидов крови. Помимо повышения уровня триглицеридов увеличивается концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности, который характеризуется высокой атерогенностью. Кроме того, уменьшается уровень холестерина липопротеинов высокой плотности.

Инсулинорезистентность приводит к липотоксичности и другим метаболическим нарушениям, в частности изменению утилизации инсулина, что существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время установлена связь между ИР и риском развития ишемической болезни сердца, а также сердечной недостаточности. Так, у пациентов с сердечной недостаточностью прогрессирует ИР и клетки сердца хуже воспринимают сигналы инсулина [10].

Чем опасна неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) у пациентов с СД? Очаговые варианты НАЖБП ассоциируются с риском развития фиброза печени, а также онкологических заболеваний. Кроме того, НАЖБП способна усилить печеночную ИР. НАЖБП также обуславливает развитие сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве возможных механизмов рассматривают резистентность клеток печени к инсулину, накопление в ней свободных жирных кислот, повышенное образование глюкозы и снижение передачи сигналов инсулина.

В связи со сказанным выше очень важна ранняя диагностика и раннее начало лечения нарушений углеводного обмена [11].

Метформин признан препаратом первой линии на старте лечения СД 2 типа [11]. Для пациентов с СД, развившимся на фоне ожирения, лиц с ИР он считается препаратом выбора.



Метформин является практически единственным лекарственным средством, улучшающим чувствительность тканей к инсулину.

В отсутствие истинных инсулиносенситайзеров необходимо разрабатывать и внедрять новые классы сахароснижающих препаратов, позволяющих влиять на ИР [12]. К таковым следует отнести препарат Субетта (Научно-производственная фирма «Материя Медика Холдинг»). Субетта – комплексный препарат, в состав которого входят аффинно очищенные антитела (высокое разведение) к С-концевому фрагменту β -субъединицы рецептора инсулина и эндотелиальной NO-синтазе (eNOS) [13]. Эффективность и безопасность препарата Субетта доказаны в серии экспериментальных и клинических исследований, разных по дизайну.

Доклинические исследования продемонстрировали, что однократное введение препарата приводило к увеличению активности eNOS в 2 раза ($p < 0,05$) и содержания производных NO в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с введением дистиллированной воды (контроль). В то же время курсовое применение компонента препарата Субетта способствовало статистически значимому увеличению активности eNOS в 2,4 раза, содержания производных NO – в 1,4 раза [14].

Установлено также влияние препарата Субетта на уровень адипокинов, в частности адипонектина. Добавление препарата к зрелым адипоцитам значимо увеличивало продукцию адипонектина в отличие от добавления дистиллированной воды (в 5,1 раза; $p < 0,05$) и росиглитазона (в 2 раза; $p < 0,05$) [15]. Это крайне важно в связи с плейотропными эффектами адипонектина на жировую, мышечную ткани, печень, эндотелий и т.д. [16].

В рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании эффективности и безопасности препарата Субетта продемонстрировано значимое снижение HbA1c к 12-й неделе, сохранявшееся до 36 недель [17].

Согласно результатам клинического исследования, в котором сравнивали разные схемы терапии СД 2 типа у пациентов с впервые выявленным заболеванием, комбинация препарата Субетта и метформина снижала уровень не только глюкозы, но и инсулинорезистентности (по НОМА) – на 18,8% [18].

В 2018–2019 гг. проведена Всероссийская неИнтервенционная наблюдательная программа оценки эффективности и безопасности препарата Субетта в составе комплексной терапии СД 2 типа у амбулаторных пациентов (ВИТА) [19, 20]. Целью программы было получить дополнительные данные об эффективности и безопасности препарата Субетта при добавлении к метформину, другим пероральным сахароснижающим препаратам, инсулину. В программе ВИТА приняло участие 3365 пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии из 161 медицинского центра 16 городов Российской Федерации.

Решение о добавлении в схему лечения препарата Субетта принимал врач. Схема приема – по одной таблетке четыре раза в день в соответствии с инструкцией по применению.

Терапия препаратом Субетта в наблюдательной программе ВИТА проводилась в течение трех месяцев.

При оценке эффективности в качестве первичной конечной точки выбрана динамика уровня HbA1c через три месяца. В наблюдательной программе анализировали:

- ✓ динамику HbA1c у пациентов с СД 2 типа в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии;
- ✓ динамику HbA1c в зависимости от наличия макросудистых осложнений;
- ✓ динамику HbA1c в зависимости от исходных значений;
- ✓ динамику креатинина и микроальбуминурии через три месяца терапии;
- ✓ впечатление пациентов от проводимого лечения;
- ✓ удовлетворенность пациентов лечением.

У получавших в составе комплексной терапии препарат Субетта уровень HbA1c в среднем снизился на 0,64% (с 8,32 до 7,68%) ($p < 0,05$). Доля пациентов, у которых значения HbA1c уменьшились на 0,50% и более, составила 57,32% ($p < 0,05$). Через 12 недель лечения у 71,37% больных значения HbA1c снизились более чем на 0,30% ($p < 0,05$). Снижение уровня HbA1c отмечалось независимо от исходной сахароснижающей терапии.

К 12-й неделе лечения у 2118 пациентов уровень креатинина уменьшился на 1,71 мкмоль/л ($p < 0,001$). Показатели альбуминурии также улучшились. Микроальбуминурия оценена у 1050 пациентов. Добавление препарата Субетта к комплексной терапии привело к статистически значимому ее снижению – на 3,18 мг/л ($p < 0,001$).

Через три месяца проведено анкетирование по шкале Ликерта 2788 пациентов, 1409 из них были полностью удовлетворены лечением (пять баллов), 972 – весьма удовлетворены (четыре балла), 279 – затруднились ответить (три балла), 74 – не удовлетворены лечением (два балла), 54 пациента – совершенно не удовлетворены (один балл). По мнению большинства больных, эффективность препарата Субетта оценена как высокая – в среднем 4,29 балла.

Случаев отмены препарата Субетта не зарегистрировано. Среди нежелательных явлений указывали такие, как головная боль, головокружение, невыраженные нарушения функции желудочно-кишечного тракта. По мнению врачей, таковые могли быть связаны с сопутствующими заболеваниями.

Нежелательные явления были преимущественно легкой (50,00%) и средней степени (41,03%). Только в 1,28% случаев они классифицированы как тяжелые. Для 7,69% степень тяжести не была установлена.

За период наблюдения было зафиксировано 115 эпизодов гипогликемии у 100 больных. В структуре эпизодов гипогликемии на долю тяжелых приходилось 0,9%.

Был сделан вывод, что добавление к комплексной терапии препарата Субетта приводит к снижению инсулинорезистентности и может потребоваться коррекция сахароснижающей терапии [20].

Таким образом, применение в комплексной терапии больных сахарным диабетом принципиально новой субстанции, способной влиять на рецепторы инсулина и ИР, а именно препарата Субетта, обеспечит лучший и безопасный контроль гликемии, что особенно важно у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями.

Препарат Субетта в составе комплексной терапии можно использовать как у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, так и с большим стажем заболевания. ☺



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



Реклама

Добавление Субетты в комбинированную терапию сахарного диабета 2 типа способствует:

- повышению чувствительности тканей к инсулину (активирует рецептор инсулина, увеличивает захват глюкозы миоцитами) [1,2]
- дополнительному снижению HbA1c от 0,4% до 1,1 % в зависимости от исходного уровня гликемии [2]
- улучшению контроля гликемии: доля пациентов, достигших ответа на терапию по международным критериям, составляет 71,37%* [2]

Субетта – комбинированный лекарственный препарат гипогликемического действия с эндотелиопротективными свойствами [1]

1. Инструкция по медицинскому применению препарата – ЛП-Н (000028) – (РГ – RU) – от 18.12.2019

2. Мкртумян А.М. Наблюдательная программа ВИТА: оценка эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа у амбулаторных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. No 2. С. 12–17. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-2-12-17

*Доля пациентов, у которых уровень HbA1c снизился на 0,3% и более через три месяца комплексной терапии (с добавлением препарата Субетта), составила 71,37%. Согласно международным данным, снижение HbA1c на 0,3% и более свидетельствует о положительном ответе на терапию. Исследования: 1)Kim H.J., Jung T.S., Jung J.H. et al. Improvement of glycemic control after re-emphasis of lifestyle modification in type 2 diabetic patients reluctant to additional medication // Yonsei Med. J. 2013. Vol. 54. No 2. P. 345–351. 2)Bloomgarden Z. Beyond HbA1c // J. Diabetes. 2017. Vol. 9. No 12. P. 1052–1053. 3)Chehregosha H., Khamseh M.E., Malek M. et al. A view beyond HbA1c: role of continuous glucose monitoring // Diabetes Ther. 2019. Vol. 10. No 3. P. 853–863

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»
127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9 | Тел./факс: 8 (495) 684 43 33
Информация для специалистов здравоохранения



www.materiamedica.ru



Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13–41.
3. DCCT/EDIC Research Group, Nathan D.M., Bebu I. et al. Frequency of evidence-based screening for retinopathy in type 1 diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376. № 16. P. 1507–1516.
4. Hayes J., Leal J., Gray A.M. et al. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82 // Diabetologia. 2013. Vol. 56. № 9. P. 1925–1933.
5. Stevens R.J., Kothari V., Adler A.I. et al. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56) // Clin. Sci. (Lond.). 2001. Vol. 101. № 6. P. 671–679.
6. Аметов А.С., Богданова Л.Н. Гипергликемия и глюкозотоксичность – ключевые факторы прогрессирования сахарного диабета 2-го типа // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18. № 23. С. 1416–1418.
7. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // Сахарный диабет. 2014. Т. 17. № 2. С. 29–40.
8. Yudkin J.S., Kumari M., Humphries S.E., Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link // Atherosclerosis. 2000. Vol. 148. № 2. P. 209–214.
9. Edelman S., Polonsky W.H. Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 11. P. 1425–1432.
10. Инсулинорезистентность как связующее звено между сахарным диабетом, ожирением, дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 5. С. 6–8.
11. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Терапевтический архив. 2007. № 79 (8). С. 1–4.
12. Эштитейн О.И. Релиз-активность. Современный взгляд на гомеопатию и негомепатию. М.: РАМН, 2017.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта // grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b7a7b4b3-da1c-4c2d-9511-c1c319841ba8&t=.
14. Рогова Н.В., Куликова И.В., Стаценко В.И. и др. Сравнительная эффективность антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина у больных сахарным диабетом // Вестник ВолгГМУ. 2011. № 1 (37). С. 26–28.
15. Мкртумян А.М., Воробьев С.В., Волкова А.Р., Ворохобина Н.В. Влияние препарата Субетта на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования // Фарматека. 2020. Т. 27. № 12. С. 38–48.
16. Аметов А.С., Доскина Е.В. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию // Современные возможности коррекции инсулинорезистентности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 198–214.
17. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 4. С. 454–456.
18. Воробьев С.В., Петровская Е.Ю., Кузьменко Н.А., Хрипун И.А. Новый препарат в комплексной терапии сахарного диабета. Пострегистрационный опыт применения у пациентов с СД 1-го и 2-го типа // Медицинский совет. 2018. № 16. С. 86–92.
19. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Субетта – новый активатор рецептора инсулина // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 12–17.
20. Мкртумян А.М. Наблюдательная программа ВИТА: оценка эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа у амбулаторных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 2. С. 12–17.

The Place of Subetta in the Complex Treatment of Type 2 Diabetes

S.V. Podachina, PhD

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

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

Diabetes mellitus (DM) is a serious medical and social problem. Thus, the prevalence of diabetes is steadily increasing in all countries. At the same time, 90% of cases are accounted for by type 2 diabetes. Type 2 diabetes often develops against the background of obesity, insulin resistance (IR). Therefore, the basis of therapy should be drugs that affect IR. Metformin is practically the only drug that improves the sensitivity of tissues to insulin. In this regard, the search for new treatments that affect obesity and IR is still relevant. The appearance on the pharmacological market of drugs affecting insulin receptors, increasing their sensitivity to insulin, in particular the drug Subetta, evokes well-deserved interest among diabetologists.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, insulin resistance, insulin receptor, Subetta



Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2021»

и 61-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

7–9 сентября 2021 г.

Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

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

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

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

Основные научно-практические направления

- Фундаментальные аспекты кардиологии
- Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организационные подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний
- Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертония
- Легочная артериальная гипертония
- Дислипидемии
- Острые коронарные синдромы
- Атеротромбоз
- Кардиореанимация
- Кардиохирургия: открытая, гибридная, микрохирургия
- Интервенционные методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Визуализация в кардиологии
- Хронические коронарные синдромы
- Фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма и проводимости сердца
- Сердечная недостаточность
- Проблема приверженности кардиологических пациентов к лечению
- Ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Профилактика мозговых инсультов
- Вопросы коморбидности заболеваний: лечить пациента, а не болезнь
- Кардиоонкология
- Психическая дезадаптация у кардиологических больных
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения
- Кардиореабилитация
- Социально-экономические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний

Научная программа конференции будет размещена на сайтах www.cardioweb.ru, www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru
Регистрация участников конференции бесплатная. Электронная регистрация на сайте www.cardioweb.ru

Научные координаторы оргкомитета конференции

Палеев Филипп Николаевич, e-mail: filipp@paleev.ru
Погосова Нана Вачиковна, e-mail: nanapogosova@gmail.com

Ответственный секретарь конференции

Аушева Аза Камбулатовна, e-mail: aзаausheva3011@gmail.com, тел. +7 (495) 414-61-18

Адрес оргкомитета:

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А
E-mail: conference2020@cardio.ru



¹ Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логанова

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Клиническое значение ключевых компонентов адипо-сердечно-сосудистой оси у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени

Л.А. Звенигородская, д.м.н., проф.¹, А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1,2}, М.В. Шинкин¹,
Т.В. Нилова¹, С.Ю. Сильверстова, к.м.н.¹, Г.Г. Варванина¹, А.В. Петраков¹

Адрес для переписки: Михаил Викторович Шинкин, jendis@yandex.ru

Для цитирования: Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Шинкин М.В. и др. Клиническое значение ключевых компонентов адипо-сердечно-сосудистой оси у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 20. С. 26–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-20-26-36

Ретинол-связывающий белок 4 (Retinol Binding Protein 4 – RBP-4) относится к семейству адипокинов. Он синтезируется в гепатоцитах и адипоцитах и является транспортным белком для ретинола. Повышенный уровень RBP-4 отмечается у пациентов с ожирением, сахарным диабетом (СД) 2 типа, неалкогольной жировой болезнью печени и свидетельствует о высоком кардиометаболическом риске. Избыток RBP-4 ассоциируется с инсулинорезистентностью, что позволяет признать его лабораторным маркером метаболического синдрома в связи с влиянием на основные дефиниции последнего – висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, дислипидемию. Выявлена высокая степень корреляции уровня RBP-4 с метаболической функцией короткоцепочечных жирных кислот и свободных жирных кислот. Избыток свободных жирных кислот способствует формированию резистентности к инсулину гепатоцитов и других тканей, что приводит к компенсаторной гиперинсулинемии. RBP-4 регулирует действие инсулина в скелетных мышцах и печени, влияет на маркеры воспаления – эндотоксин и оксид азота, липопротеин-ассоциированную фосфолипазу А2, которая является липолитическим ферментом, вызывающим модификацию липидов и стимулирующим развитие воспаления. Степень инсулинорезистентности может быть обусловлена концентрацией продуктов избыточного гликозилирования, в частности повышенным содержанием метилглиоксаля, который характеризует метаболическую память клетки и регулируется RBP-4, вызывает увеличение уровня маркеров воспаления, сопровождается усилением активности печеночных ферментов, тяжестью морфологических изменений гепатоцитов, что негативно сказывается на эффективности сахароснижающих препаратов, метаболизирующихся в печени, а также может вызывать непредсказуемое лекарственное поражение печени, что в свою очередь будет способствовать более тяжелому клиническому течению СД 2 типа и его множественным осложнениям. Метаболизирующая функция RBP-4, как непосредственная, так и опосредованная, реализуется путем активации процессов хронического, субклинически протекающего системного воспаления, эндотоксин-опосредованным повышением активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, которая также признана независимым фактором риска кардиоваскулярных событий, является прогностическим и диагностическим критерием их осложнений. Динамическое исследование содержания RBP-4 позволяет осуществлять контроль эффективности сахароснижающих препаратов различных фармакологических групп, а также развития кардиоваскулярных событий и своевременно проводить профилактические мероприятия в их отношении.

Ключевые слова: ретинол-связывающий белок 4, инсулин, сахарный диабет 2 типа, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, неалкогольная жировая болезнь печени



Введение

Согласно данным экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) и Американской диабетической ассоциации, количество пациентов с сахарным диабетом (СД) за последние десять лет увеличилось более чем в два раза. Столь стремительный рост заболеваемости стал причиной принятия в 2006 г. Организацией Объединенных Наций резолюции о сахарном диабете [1], в 2011 г. – политической декларации [2], призывающей создавать многопрофильные стратегии для профилактики развития неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, в частности СД, осложнения которого являются одной из ведущих причин инвалидизации и смерти пациентов [3–5].

В 2017 г. количество больных СД превысило 425 млн [6]. В 2019 г. патология была выявлена уже у 463 млн. Если в 2017 г. эксперты IDF прогнозировали рост заболеваемости к 2045 г. до 629 млн [6], то в 2019 г. – уже до 700 млн [7].

Установлено, что СД 2 типа связан со значительным риском развития ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, инсульта, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, ампутации нижних конечностей, слепоты [8–10]. При постановке диагноза в возрасте 40 лет ожидаемая продолжительность жизни пациентов уменьшается в среднем на 14 лет. При этом более чем у 50% больных причиной смерти являются именно кардиоваскулярные заболевания [11, 12].

Не менее значимо у пациентов с СД 2 типа при выборе сахароснижающей терапии учитывать наличие плейотропного кардиопротективного действия.

Появление ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), механизм действия которых не зависит от функции β -клеток и инсулина, внесло существенный вклад в повышение эффективности лечения СД 2 типа и профилактику кардиоваскулярных рисков у таких больных. Установлено, что снижение чувствительности инсулиновых рецепторов обуславливает развитие инсулинорезистентных форм сахарного диабета и уменьшение числа рецепторов к инсулину, что прежде всего связано с ожирением и эндотоксин-опосредованным хроническим субклинически протекающим воспалением. Именно от жировой массы зависит степень инсулинорезистентности [13–16]. Кроме того, мутации гена, контролирующего чувствительность клеточных рецепторов к липопротеинам низкой плотности, лежат в основе возникновения не только гиперхолестеринемии, но и опосредованно инсулинорезистентности. Эта цепь представляет собой аккордно развивающиеся события у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 типа.

При ожирении нарушаются структура и функция клеточной мембраны, повреждаются сигнальная и транспортная системы, блокируется поступление в клетки глюкозы и жирных кислот, в результате в крови повышается уровень свободных жирных кислот [14–19]. Формирование оксидативного стресса и хронического, субклинически протекающего воспаления сопро-

вождается усиленным образованием метилглиоксаля (метаболита гликолиза), который инициирует реакцию гликозилирования протеинов [8, 19, 20].

При хронической гипергликемии содержание метилглиоксаля значительно повышается [18, 21]. Он взаимодействует с аминокетонами лизина и аргинина, что связано с нарушением передачи инсулинового сигнала, антиоксидантного равновесия, ингибированием ферментов с образованием конечных продуктов гликирования – эндогенных флогогенов, которые вызывают воспаление. Гликирование обусловлено способностью глюкозы образовывать с аминокетонами белков необратимые химические соединения – конечные продукты гликирования. Количество конечных продуктов гликирования прямо пропорционально уровню глюкозы в крови. Конечные продукты гликирования участвуют в экспрессии генов, активируют экспрессию ядерного фактора. Отмечена достоверная положительная корреляция между уровнями метилглиоксаля и гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови, который в свою очередь зависит от длительности гипергликемии. При воспалении метилглиоксаль ковалентно связывается с белками, ферментами, липидами, ДНК, нарушая их физиологические функции [22, 23]. Конечные продукты гликирования вызывают повреждение белков в клубочках почек, сетчатке глаза и периферических нервах. Формирование ковалентных связей с четырьмя аминокетонами коллагена является причиной потери эластичности сосудов. Конечные продукты гликирования повреждают почти все типы клеток и вызывают сосудистые осложнения СД.

Как было отмечено ранее, метилглиоксаль – активный дикарбонильный метаболит, который инициирует реакцию гликозилирования протеинов и ковалентно реагирует со многими белками, ферментами, липидами, ДНК и РНК с нарушением их физиологических функций. Глутатион может влиять на химическую активность метилглиоксаля при участии глиоксалазы [24–26]. Необходимо отметить, что существует комплекс ферментов, осуществляющих метаболическую детоксикацию метилглиоксаля с участием тиолсодержащих ферментов: глиоксалазы 1 и глиоксалазы 2. Активация карбонильных протеинов считается начальным этапом апоптоза клеток. Патологические карбонильные формы протеинов образуются под действием метилглиоксаля при циррозе печени, патологии почек, метаболическом синдроме, СД, ожирении [21–23].

В последние годы значительное внимание уделяется роли клеточной рецепции для антигенов в развитии воспалительных заболеваний. Связывание антигенов с рецепторами влечет за собой ускорение процессов метилирования мембранных фосфолипидов (преобразование фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин), что ведет к снижению микровязкости липидов мембран, ускорению трансмембранного переноса ионов кальция. Это обуславливает активацию фосфолипазы А2 (ФЛА2), в результате чего образуются лизолецитины, резко изменяющие текучесть клеточных мембран и способствующие высвобождению медиаторов воспаления [8–12], приводящих к раз-



витию оксидативного стресса [8, 21] и накоплению свободных радикалов, которые вызывают нарушение кровообращения, усиливают воздействие токсинов на межклеточные контакты эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции. Тканевое повреждение или повреждение эндотелия сосудов увеличивает перекисное окисление липидов. Как следствие, повышается уровень малонового диальдегида в крови. Малоновый диальдегид, конечный продукт перекисного окисления липидов, – обязательный компонент воспалительного процесса любого генеза [21, 25, 26]. Уровень малонового диальдегида в крови напрямую связан с клиническими проявлениями заболевания. Помимо выраженного повреждающего воздействия на клеточные структуры малоновый диальдегид обладает иммунорегуляторными свойствами: повышает численность и функциональную активность лимфоцитов, отвечает за пролиферацию В-лимфоцитов и эозинофилию [25–27].

Причина этих нарушений также может быть связана с нарушением метаболической функции желчных кислот и свободных жирных кислот. Изучение патологии клеточных контактов способствует разработке методов диагностики ряда заболеваний, поиску фармакологических средств, способных изменять состояние межклеточных взаимодействий. В описанном каскаде патогенетических событий важная роль принадлежит липопротеин-ассоциированной фосфолипазе А₂.

ФЛА₂ – липолитический фермент, вызывающий модификацию липидов и стимулирующий развитие воспаления. ФЛА₂ гидролизует окисленный фосфатидилхолин с образованием окисленной жирной кислоты и лизофосфатидилхолина (лизо-ФХ), который играет ключевую роль в атерогенезе. Лизо-ФХ резко изменяет текучесть мембран, стимулирует образование активных форм кислорода клетками эндотелия, изменяет активность синтазы оксида азота (NO), количество оксида азота или снижает его биодоступность [27–29]. ФЛА₂ является маркером воспалительной реакции при сердечно-сосудистом риске, специфичным в отношении сосудистого воспаления. При попадании в кровоток ФЛА₂ связывается и транспортируется с атерогенными частицами липопротеинов низкой плотности [20, 21]. Важно подчеркнуть, что ФЛА₂ синтезируется в печени и очерчивает гепатопанкреатическую ось в развитии СД 2 типа. Наиболее выраженная патогенетическая связь обнаружена у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне СД 2 типа [21, 23]. В 95% случаев НАЖБП протекает на фоне ожирения и СД 2 типа или нарушения толерантности к глюкозе, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности [13, 14, 16, 17, 19, 22, 30–32].

Абдоминальное ожирение приводит к накоплению свободных жирных кислот, которые индуцируют развитие инсулинорезистентности в условиях гипергликемии и гиперинсулинемии. Этот метаболический каскад вызывает воспаление сосудистой стенки с отложением липидов, развитием макрофагальной инфильтрации и образованием пенных клеток, составляющих основу атеросклеротических бляшек. Ги-

персекреция инсулина продолжается до предела компенсаторных возможностей β -клеток поджелудочной железы с последующим их истощением.

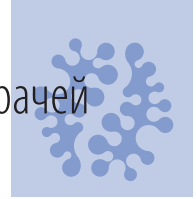
Ретинол-связывающий белок 4 (Retinol Binding Protein 4 – RBP-4) является единственным носителем ретинола (спирта витамина А) в крови и служит для его транспортировки из печени в периферические ткани. RBP-4 преимущественно производится гепатоцитами, зрелыми адипоцитами [24, 33] и активированными макрофагами [34] в жировой ткани. Это установленный биомаркер массы жировой ткани, ожирения и хронического субклинического воспаления.

Ассоциация RBP-4 с ожирением изучалась и была распространена на различные, связанные с ожирением метаболические и сердечно-сосудистые заболевания [19, 24, 33]. Последние являются основной причиной смерти лиц с ожирением, СД, НАЖБП, метаболическим синдромом. У таких пациентов данный показатель возрастает в пять раз [19, 24]. Несколько адипокинов, секретируемых избыточной массой жировой ткани вместе с инфильтрирующими макрофагами, идентифицированы как ключевые компоненты адипо-сердечно-сосудистой оси, а также патогенеза атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний [17, 18]. Среди всех адипокинов именно белки семейства липокаина, FABP-4, LCN-2 и RBP-4, были определены как адипокины, связанные с ожирением, СД 2 типа, метаболическим синдромом и НАЖБП.

FABP-4 – липид-связывающий шапероновый белок для жирных кислот. Он является одним из белков, секретируемых зрелыми адипоцитами [23], а также макрофагами [22]. В эпидемиологических исследованиях в разных этнических группах отмечена тесная связь между уровнем FABP-4 в сыворотке крови и группой кардиометаболических факторов риска, связанных с ожирением [20, 35–38]. В частности, уровень FABP-4 в плазме положительно коррелировал со степенью эндотелиальной дисфункции [17], коронарного атеросклероза [18] и различных сердечно-сосудистых заболеваний [15, 31, 38, 39]. Значения FABP-4 были значительно выше у пациентов с ожирением и СД 2 типа, НАЖБП и сердечно-сосудистой патологией, чем у не страдавших ожирением, но имевших СД 2 типа. Показатели LCN-2 были выше у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако разница между группами не достигла статистической значимости ($p = 0,46$).

LCN-2 представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 25 кДа. Он обильно выделяется жировыми клетками и, следовательно, повышен в условиях ожирения и СД 2 типа [16, 27]. В клинических исследованиях продемонстрированы его провоспалительные свойства и участие в связанных с ожирением метаболических аномалиях, в том числе НАЖБП [8, 16, 27, 29].

В настоящее время известно, что жировая ткань является не просто пассивным хранилищем энергетического материала. Это активный эндокринный и паракринный орган, который вырабатывает большое количество биологически активных соединений, влияющих на сердечно-сосудистую систему [4, 11]. Так,



у пациентов с сердечно-сосудистой патологией уровень RBP-4 в сыворотке крови оказался значительно выше, чем в любой другой группе.

Повышение уровня RBP-4 в сыворотке крови приводит к системной инсулинорезистентности, тогда как снижение – усиливает действие инсулина. Таким образом, RBP-4 вносит свой вклад в патогенез СД 2 типа, поэтому снижение его концентрации может стать новой стратегией в таргетной терапии заболевания.

Определение уровня RBP-4 в сыворотке крови может быть полезным для понимания нарушения метаболизма, при артериальной гипертензии и ожирении в том числе [1–5, 12].

Американские ученые из медицинской школы Гарварда пришли к выводу, что уровень RBP-4, продуцируемого адипоцитами, позволяет определить риск и возможность прогрессирования инсулинорезистентности, СД 2 типа и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [13, 20]. Изучение дополнительных факторов риска и маркеров неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов представляется чрезвычайно важным для ранней диагностики сердечно-сосудистых событий и их адекватной медикаментозной и немедикаментозной коррекции [14, 20].

Изучение маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП

Цель и задачи исследования

Целью настоящей работы стало уточнение роли RBP-4 в оценке клинического течения СД 2 типа и кардио-метаболических рисков, его прогностической ценности у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП в зависимости от стадии (стеатоз или стеатогепатит).

Установлено, что повышенный уровень RBP-4 напрямую связан с возрастом, индексом массы тела (ИМТ), длительностью артериальной гипертензии и повышенным уровнем мочевой кислоты. Только у лиц с повышенным уровнем RBP-4 в анамнезе отмечено наличие острого нарушения мозгового кровообращения и других сердечно-сосудистых событий. В ряде исследований уровень RBP-4 сопоставлялся с клиническим течением СД, в частности с достижением целевых уровней HbA1c. Известно, что СД 2 типа в 76% случаев сопровождается ожирением, что, по мнению экспертов, приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти в четыре раза и смерти в результате онкологических заболеваний в два раза [17, 18]. Накопление жировой ткани ассоциируется с активацией липолиза, высвобождением свободных жирных кислот, которые снижают утилизацию глюкозы в печени, вызывают ее жировую инфильтрацию с развитием инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемией. Последняя активирует симпатическую нервную систему, способствуя развитию сосудистого спазма, пролиферации гладкомышечных клеток и гипертрофии сосудистой стенки, задержке натрия, снижению почечного кровотока и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кроме того, при ожирении увеличивается продукция адипоцитами ангиотензиногена

с последующим образованием ангиотензина I и его конверсией в ангиотензин II – мощный вазоконстриктор, способствующий развитию артериальной гипертензии [23, 25, 37].

В исследовании были поставлены следующие задачи.

1. Определить содержание RBP-4 у больных СД 2 типа и оценить его в качестве маркера таких метаболических нарушений, как инсулинорезистентность, хроническое системное воспаление, ожирение и НАЖБП в стадии стеатоза и стеатогепатита (НАСГ).

2. Определить содержание инсулина и метилглиоксаля в сыворотке крови страдающих ожирением, СД и НАЖБП.

3. Оценить возможность использования уровня метилглиоксаля (кетоальдегид пировиноградной кислоты) в качестве маркера гликозотоксичности и накопления конечных продуктов гликирования [23, 24, 25, 40, 41].

4. Изучить роль ФЛА2 в формировании системного воспаления у больных СД и НАЖБП, а также возможные его корреляционные связи с RBP-4.

Недавно идентифицирован рецептор клеточной поверхности RBP-4, который угнетает экспрессию белка-переносчика глюкозы – глюкозного транспортера 4 и приводит к инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции. При повышении RBP-4 отмечена положительная корреляция со степенью выраженности воспаления и фиброза.

Кроме того, предстояло определить связь фосфолипидной активности с медиаторами биологической реакции воспаления – NO. Оксид азота, образующийся в ходе NO-синтазной реакции, обладает высокой проникающей способностью. Попадая в гладкомышечные клетки, он приводит к вазодилатации.

Оксид азота регулирует сосудистый тонус и микроциркуляцию, а также участвует в регуляции синтеза инсулина. Инсулин в свою очередь через протеинкиназу стимулирует высвобождение эндотелиального NO и тем самым тормозит пролиферацию коллагена. Гликирование синтазы NO у больных СД 2 типа может приводить к уменьшению ее активности и развитию осложнений диабета, нарушению чувствительности рецепторов к инсулину. В виде транспортной формы NO выступает нитроальбумин, который переносит NO от стенки сосуда к эритроцитам, где и депонируется [27, 29, 38]. NO – важнейший фактор сосудистого гомеостаза, поддерживающий необходимый уровень микроциркуляции, а также регулирующий сосудистый тонус, апоптоз и пролиферацию эндотелиальных клеток [19, 27, 29, 34, 42–44].

Оксид азота синтезируется из атома L-аргинина синтазой оксида азота. Кроме того, NO является важным фактором регуляции печеночного кровотока [27, 29, 36]. При нарушении внутрипеченочного кровотока развивается фиброз. NO тормозит пролиферацию коллагена, являясь противомембранной молекулой. Продукты неферментативного гликозилирования белков крови, накапливающиеся при гипергликемии, связывают NO и препятствуют функционированию механизмов ауторегуляции кровотока [19]. Сахарный диабет сопровождается нарушением функции эндотелия,



что проявляется снижением синтеза оксида азота [33]. Активация синтазы оксида азота наблюдается при кардиоваскулярной патологии, злокачественных новообразованиях, острых и хронических воспалениях. Макрофаги синтезируют оксид азота и уничтожают опухолевые клетки. Помимо вазодилаторного эффекта NO регулирует секрецию инсулина.

Материал и методы

Обследовано 208 пациентов с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена, из них с СД 2 типа 76 пациентов, с нарушенной толерантностью к глюкозе – 132. Индекс массы тела больных составил $34,85 \pm 1,79$ кг/м². Средний возраст участников – $57,3 \pm 5,2$ года. Диагноз верифицирован клиническими, биохимическими, инструментальными и морфологическими методами. Основные морфологические изменения печени у больных СД 2 типа отличались от других

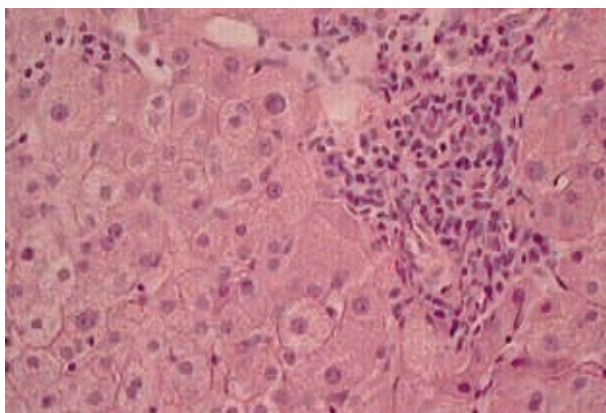


Рис. 1. Дистрофия гепатоцитов, лобулярный гепатит, наличие оптически пустых ядер (окраска гематоксилином и эозином, 500-кратное увеличение)

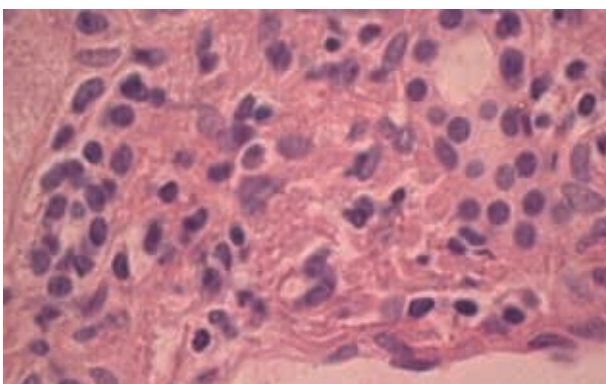


Рис. 2. Проплиферация дуктул, перигепатоцеллюлярный фиброз на фоне жировой инфильтрации печени (1200-кратное увеличение)

Таблица 1. Уровень инсулина в крови в разных группах, мкМЕ/мл

Группы	Уровень инсулина
Контрольная группа	$8,53 \pm 1,30$
Группа СД 2 типа и стеатоза	$16,28 \pm 0,40$
Группа СД 2 типа и НАСГ	$34,65 \pm 4,16$

вариантов НАЖБП. При анализе биохимических показателей в 40% случаев отмечено повышение уровней аминотрансфераз и γ -глутамилтрансферазы в три раза. Липидный спектр характеризовался увеличением уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и уменьшением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. Основные морфологические изменения у обследованных были представлены крупнокапельной жировой инфильтрацией гепатоцитов, при НАСГ – наличием внутريدольковых воспалительных инфильтратов, центрилобулярной локализации, матовостекловидных гепатоцитов и оптически пустых ядер, у части больных пролиферацией дуктул (рис. 1 и 2).

Содержание RBP-4 определили у 89 пациентов иммуноферментным методом в сыворотке крови, инсулина – у 74 пациентов методом хемилюминесцентного иммунного анализа на приборе Simensy. Метилгликоаль оценивали хроматографическим методом [24]. Уровень ФЛА2 исследовали иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов PLAC Test Elisa Kit (США). Количество метаболитов оксида азота определяли методом скрининга в биологических жидкостях. Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica и BioStat [33].

Результаты и их обсуждение

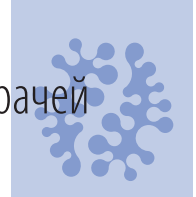
В таблице 1 представлены результаты обследования 74 пациентов с НАЖБП на содержание инсулина в сыворотке крови, из них 40 с СД 2 типа и НАЖБП на стадии стеатоза ($p = 0,001$ по сравнению с группой контроля), 34 с СД 2 типа и НАЖБП на стадии НАСГ ($p = 0,001$ по сравнению в группой стеатоза). Контрольную группу составили 16 человек.

У больных СД 2 типа и НАСГ отмечено значительное повышение уровня инсулина, что свидетельствует о развитии гиперинсулинемии в зависимости от степени воспалительных изменений в печени.

Содержание RBP-4 в сыворотке крови представлено на рис. 3. В контрольной группе ($n = 16$) уровень RBP-4 составил $26,15 \pm 1,31$ мкг/л, в группе СД 2 типа и НАСГ ($n = 34$) – $55,83 \pm 2,92$ мкг/л ($p = 0,001$ по сравнению с контрольной группой), в группе СД 2 типа и стеатоза печени ($n = 40$) – $30,54 \pm 0,87$ мкг/л ($p = 0,001$ по сравнению с контрольной группой). Таким образом, RBP-4 достоверно был повышен у больных СД 2 типа и НАЖБП на стадии НАСГ и положительно коррелировал со степенью выраженности воспалительного процесса и фиброза по данным пункционной биопсии печени.

Связывание RBP-4 с инсулиновыми рецепторами гепатоцитов индуцирует экспрессию печеночного глюконогенного фермента фосфоинозитол-3-киназы, нарушает передачу сигналов инсулина в клетках и уменьшает стимулированное инсулином поглощение глюкозы [20, 24, 33].

RBP-4 может вызывать нарушение тканевой чувствительности к инсулину путем связывания с собственными рецепторами клеточной поверхности либо через рецепторы ретиноевой кислоты [20, 24, 33].



На рисунке 4 представлены показатели метилглиоксала. Наиболее высокие выявлены у пациентов с СД 2 типа и НАСГ ($p = 0,001$).

На рисунке 5 представлены результаты исследования уровня оксида азота в сыворотке крови. В отличие от контрольной группы в группах НАЖБП, особенно на стадии стеатогепатита, зафиксированы достоверно более высокие показатели ($p = 0,001$). Повышенное содержание NO у пациентов с СД 2 типа и НАСГ может объяснять развитие эндотелиальной дисфункции и множественной политопной резистентности к регуляторным механизмам. Реализация данного эффекта происходит на уровне гепатоцитов. Чем выше степень нарушения функции печени, тем более выражен полиморфизм рецепторной резистентности.

У больных СД 2 типа и НАСГ отмечено достоверное повышение ассоциированной с липопротеинами фосфолипазы A2 (рис. 6).

Активность ФЛА2 свидетельствует о высоком кардиоваскулярном риске и риске кардиоваскулярных событий у больных данной группы. Кроме того, у них же отмечены наиболее высокие показатели RBP-4, что доказывает прямую связь между значениями RBP-4 и ФЛА2 при СД 2 типа, протекающем в сочетании с НАСГ.

Далее представлены результаты исследования метаболитов кишечной микрофлоры у больных СД 2 типа со стеатозом печени и НАСГ.

В исследование было включено 37 больных СД 2 типа, у 18 из которых был диагностирован НАСГ, у 19 – стеатоз печени.

У всех больных исследовали метаболическую активность микрофлоры толстой кишки по данным концентраций фекальных короткоцепочечных жирных кислот (КЖК): уксусной (ацетата), пропионата, масляной (бутирата), валериановой, капроновой кислот и их изомеров – методом газожидкостной хроматографии. В группе СД 2 типа и стеатоза печени зафиксировано повышение суммарной метаболической активности бактерий толстой кишки относительно контрольной группы ($n = 16$) – $12,1 \pm 4,1$ vs $10,6 \pm 2,5$ мг/г. В группе СД 2 типа и НАСГ она, наоборот, оказалась ниже, чем в контрольной группе, – $7,8 \pm 1,0$ vs $10,6 \pm 2,5$ мг/г ($p < 0,05$) (рис. 7).

В структуре метаболитов кишечной микрофлоры у пациентов с СД 2 типа и стеатозом печени отмечалось увеличение абсолютных концентраций и доли пропионата и ацетата, доля бутирата оказалась сниженной и составила 38,3% от нормальных значений ($p < 0,05$) (рис. 8). Кроме того, в группах СД 2 типа с НАСГ и стеатозом наблюдалось существенное повышение доли изоокислот – метаболитов условно патогенной микрофлоры – 15,4 и 10,2% соответственно при норме 6,1% ($p < 0,05$).

Четко прослеживалась обратная отрицательная корреляция концентраций бутирата и аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($r = -0,4355$; $p < 0,05$) (рис. 9), свидетельствующая о роли бутирата в развитии так называемого эндотоксин-опосредованного перекисного окисления липидов клеточных мембран в условиях оксидативного стресса с последующим развитием НАСГ.

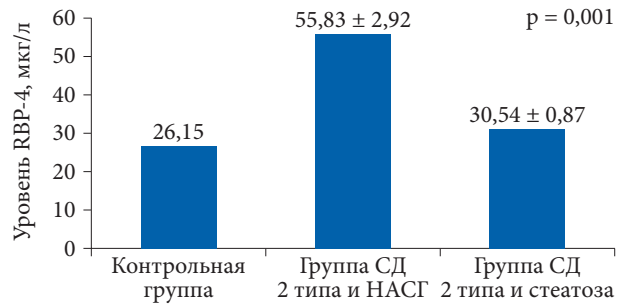


Рис. 3. Уровень RBP-4 в разных группах

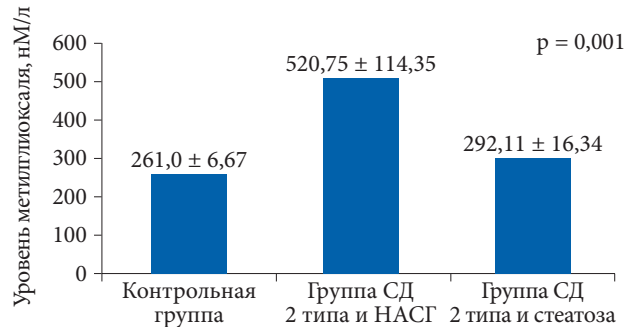


Рис. 4. Уровень метилглиоксала в разных группах

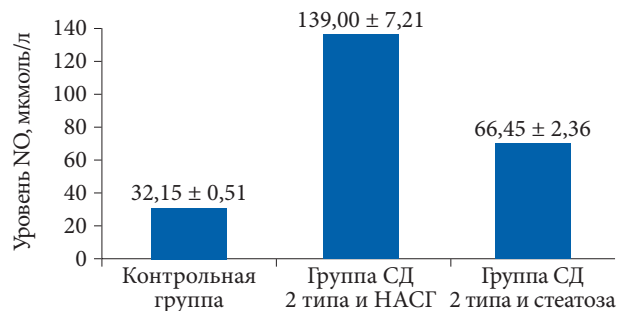


Рис. 5. Уровень NO в сыворотке крови в разных группах

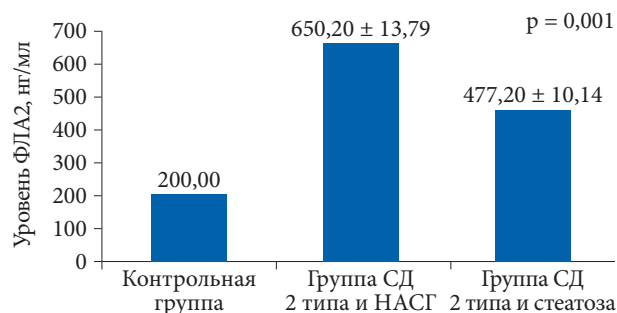


Рис. 6. Активность ассоциированной с липопротеинами ФЛА2 в разных группах

Выводы

У пациентов с СД 2 типа и НАСГ наблюдается достоверное увеличение уровней RBP-4 и метилглиоксала в сыворотке крови по сравнению с контролем. Метилглиоксаль повреждает аргининовые остатки белков, нарушает передачу инсулинового сигнала, ингибирует ферменты и играет ключевую



роль в развитии инсулинорезистентности и гипергликемии.

Высокая активность маркеров воспаления у пациентов с СД 2 типа и НАСГ является диагностическим и прогностическим критерием активности воспалительного процесса в печени, а также ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Гипергликемия индуцирует выработку свободных радикалов, снижает активность синтазы оксида азота и нарушает чувствительность рецепторов к инсулину с развитием эндотелиальной дисфункции.

Поддержание целевой гликемии и ингибиторы НГЛТ-2

Поддержание целевой гликемии у подавляющей части пациентов с СД 2 типа остается серьезной проблемой.

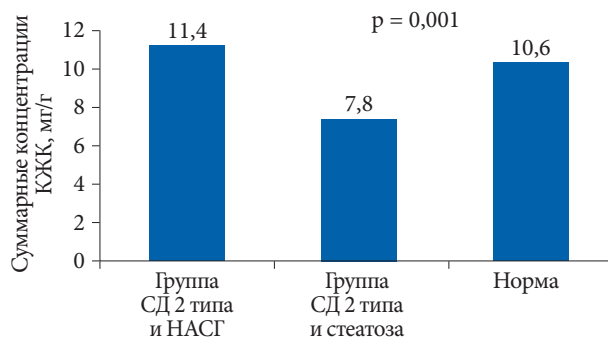


Рис. 7. Суммарные концентрации фекальных КЖК в разных группах

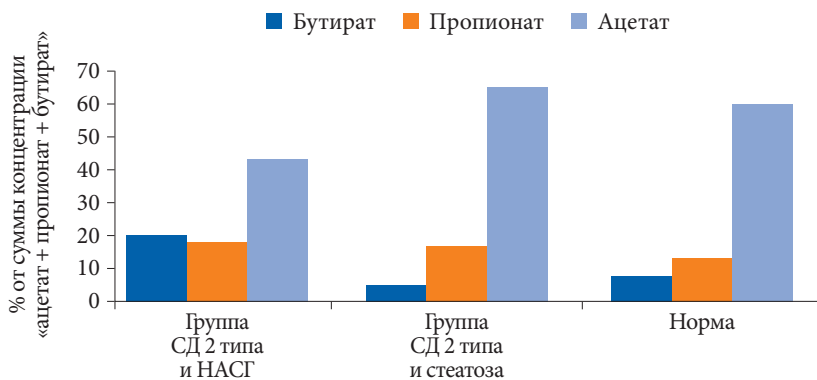


Рис. 8. Структура основных метаболитов микрофлоры толстой кишки в разных группах

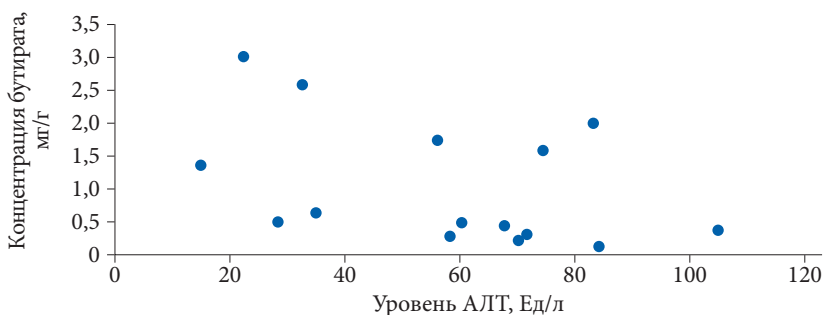


Рис. 9. Корреляция между концентрацией бутирата и уровнем АЛТ

Патология характеризуется прогрессирующим течением, что в первую очередь связано с нарастанием дисфункции β -клеток и, как следствие, необходимостью интенсификации терапии из-за невозможности удержать гликемический контроль. Другой проблемой современной фармакотерапии являются такие нежелательные явления, как гипогликемия и увеличение массы тела, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов, влияют на их приверженность лечению и снижают значимость его результатов. Необходимо также учитывать, что лекарственные препараты, метаболизирующиеся в печени, при ее заболеваниях нередко менее эффективны и могут вызывать непредсказуемое лекарственное поражение печени. Инновационные препараты – ингибиторы НГЛТ-2 не метаболизируются в печени, поэтому их можно рассматривать в качестве препаратов выбора у больных СД 2 типа и НАСГ. У пациентов с СД 2 типа серьезный вклад в поддержание гипергликемии вносит повышенная реабсорбция глюкозы в почках, обусловленная повышенной экспрессией транспортного белка НГЛТ-2. Ингибиторы НГЛТ-2 блокируют реабсорбцию глюкозы в почках, способствуя выведению в среднем 50–80 г глюкозы в сутки, что позволяет снизить уровень глюкозы в крови [45]. Дополнительное выведение глюкозы почками вызывает потерю калорий, что сопровождается уменьшением объема жировой ткани и снижением массы тела. Как уже было сказано ранее, механизм действия ингибиторов НГЛТ-2 не зависит от функционального состояния β -клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина, что обуславливает низкий риск гипогликемий. Кроме того, отмечено положительное влияние ингибиторов НГЛТ-2 на суррогатные маркеры функции β -клеток, включая индекс НОМА-В и соотношение «проинсулин/инсулин» [46]. Во многих исследованиях оценивалось влияние ингибиторов НГЛТ-2 на гликемический контроль как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии. Установлено, что данный класс препаратов улучшает контроль не только СД, но и массы тела, а также артериального давления.

Ингибиторы НГЛТ-2 способны улучшать прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и множественными факторами риска. Доказано, что ингибиторы НГЛТ-2 снижают частоту развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [47–52].

Эмпаглифлозин был первым ингибитором НГЛТ-2, продемонстрировавшим снижение сердечно-сосудистой смертности и числа госпитализаций по причине сердечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа и установленным сердечно-сосудистым заболеванием в исследовании EMPA-REG OUTCOME [52].

В настоящее время исследования и разработка методов лечения данной группой препаратов нацелены на восстановление баланса между сердечно-сосудистой, метаболической и почечной системами, взаимосвязь которых уже не вызывает сомнений, и снижение риска серьезных осложнений.



Так, в 2019 г. получены первые результаты исследований ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, согласно которым дапаглифлозин, назначенный в дополнение к стандартному лечению, снижал комбинированный показатель кардиоваскулярной смертности и частоты случаев ухудшения течения сердечной недостаточности у пациентов с и без СД 2 типа [53]. Уже через год, в августе 2020 г., были представлены полные данные исследования EMPEROR-Reduced фазы III с участием взрослых пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса с и без СД. Прием эмпаглифлозина ассоциировался со значимым, 25%-ным снижением относительного риска кардиоваскулярной смерти и госпитализаций по причине сердечной недостаточности. Кроме того, было продемонстрировано существенное замедление снижения функции почек на фоне терапии эмпаглифлозином [54].

Клиническая инертность относительно контроля кардиоренальных рисков, особенно учитывая исторический характер дефицита внимания к сердечно-сосудистому риску в руководствах по лечению сахарного диабета, остается существенной проблемой [55, 56]. Важно подчеркнуть, что в России ингибиторы НГЛТ-2 зарегистрированы с августа 2014 г., при этом уровень назначения этого класса препаратов остается низким как в нашей стране, так и во всем мире. По данным 2019 г., приблизительно у одного из трех взрослых пациентов с СД 2 типа, обратившихся за первичной или специализированной медицинской помощью, ранее было диагностировано кардиоваскулярное заболевание, но менее чем у одного из четырех взрослых с СД 2 типа и кардиоваскулярным заболеванием применялось сахароснижающее средство с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы. В связи с этим результаты текущего исследования по выявлению предикторов сердечно-сосудистых осложнений и группы пациентов, нуждающихся в такой терапии в первую очередь, представляются актуальными.

Исследование влияния ингибиторов НГЛТ-2 на компоненты адипо-сердечно-сосудистой оси

Проведено открытое проспективное исследование. Под наблюдением находилось 27 пациентов с СД

2 типа и НАСГ, 19 из них получали дапаглифлозин в дозе 10 мг (первая группа), 8 – эмпаглифлозин (вторая группа). В первой группе было 8 мужчин (средний возраст 57 ± 7 лет) и 11 женщин (средний возраст 62 ± 7 лет), во второй – 5 мужчин (средний возраст 56 ± 7 лет) и 3 женщины (средний возраст 61 ± 7 лет). Длительность лечения составила 12 недель (табл. 2).

Маркеры воспаления и показатели метаболизма адипо-сердечно-сосудистой оси у получавших дапаглифлозин и эмпаглифлозин статистически значимо не различались в период наблюдения ($p > 0,001$).

Эффективность ингибиторов НГЛТ-2 была очевидной в обеих группах. Выявлена четкая тенденция к снижению концентрации инсулина, RBP-4, метилглиоксала и ФЛА2 после лечения.

Между группами выявлены различия лишь по содержанию ФЛА2. Через 12 недель в группе дапаглифлозина уровень ФЛА2 составил $589,21 \pm 10,24$ нг/мл, в группе эмпаглифлозина – $512,00 \pm 12,24$ нг/мл ($p = 0,001$). Следует отметить, что ФЛА2, которая является липолитическим ферментом, вызывающим модификацию липидов и стимулирующим развитие воспаления, на фоне приема эмпаглифлозина снизилась достоверно. Известно, что фосфолипидная активность митохондрий играет ведущую роль в развитии апоптоза, в частности в кардиомиоцитах, поэтому она признана независимым фактором риска развития кардиоваскулярных событий.

Что касается КЖК, то через 12 недель после приема препарата статистически значимых отклонений от исходного уровня в обеих группах не зафиксировано. Содержание КЖК было наиболее рефрактерным показателем.

Отмечена прямая корреляция между содержанием RBP-4 и ФЛА2, метилглиоксала и инсулина. У больных СД 2 типа и НАСГ выявлена обратная связь между уровнями RBP-4 и бутирата (по содержанию КЖК). RBP-4 является показателем нарушения тканевого метаболизма, ранним диагностическим критерием факторов риска кардиоваскулярных событий, диагностическим критерием хронического, субклинически протекающего системного воспаления, локальным проявлением которого признано развитие и прогрессирование НАСГ, а также

Таблица 2. Показатели HbA1c, ИМТ, СКФ, маркеров воспаления и тканевого метаболизма у больных СД 2 типа после 12-недельного курса терапии ингибиторами НГЛТ-2

Показатель	Группа дапаглифлозина		Группа эмпаглифлозина	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Средний HbA1c, %	8,7	8,2	9,0	8,4
Средний ИМТ, кг/м ²	27,9	27,2	28,1	27,8
Средняя СКФ, мл/мин/1,73м ²	76	74	73	71
Инсулин, мкМЕ/мл	34,65 ± 4,16	30,35 ± 4,16	34,65 ± 4,16	29,23 ± 6,33
RBP-4, мкг/л	55,83 ± 2,92	36,52 ± 0,23	55,83 ± 2,92	33,06 ± 0,34
Метилглиоксаль, нмоль/л	520,75 ± 114,35	391,12 ± 12,32	520,75 ± 114,35	396,08 ± 10,12
NO, мкмоль/л	139,00 ± 7,21	98,14 ± 11,40	139,00 ± 7,21	103,22 ± 14,20
ФЛА2, нг/мл	650,20 ± 13,79	589,21 ± 10,24	650,20 ± 13,79	512,00 ± 12,24

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.



целого ряда метаболических заболеваний и формирование множественной полилопной рецепторной резистентности у больных СД 2 типа.

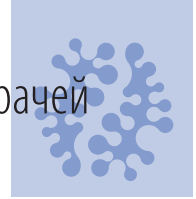
Полученные нами данные свидетельствуют, что метаболическая стабильность и устойчивость кишечной микробиоты – более постоянные величины, чем тканевой метаболизм, и разрушить метаболическую память кишечной микробиоты в соответствии с заданными конечными целевыми точками достаточно сложно. Связь этих двух аспектов метаболизма является новым и малоизученным аспектом и требует дальнейших исследований, которые позволят управлять процессами метаболизма кишечной микробиоты и предотвращать развитие целого кластера метаболических заболеваний.

Заключение

Результаты нашего исследования в полной мере согласуются с немногочисленными литературными данными. В частности, высокий уровень RBP-4 можно рассматривать в качестве маркера неблагоприятного прогноза у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП, а также высоким кардиоваскулярным риском. Ингибиторы НГЛТ-2 эффективны в отношении снижения уровня RBP-4 у больных СД 2 типа и НАСГ, что способно уменьшить риск развития кардиоваскулярных заболеваний. Достоверное снижение уровня ФЛА2 на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 позволяет сделать вывод о подавлении апоптоза кардиомиоцитов и, как следствие, о профилактике сердечной недостаточности у больных СД 2 типа. Наиболее выраженным данный эффект был при приеме эмпаглифлозина. ☼

Литература

1. *International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 7th ed., 2015.*
2. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.*
3. *Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 7. P. 1674–1685.*
4. *Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary // Endocr. Pract. 2017. Vol. 23. № 2. P. 207–238.*
5. *American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017 // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. Suppl. 1. P. S1–S135.*
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Выпуск 9. М., 2019.
7. *International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th ed., 2019.*
8. *Данковцева Е.Н., Замейщиков Д.А. Биомаркеры в кардиологии: липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 // Фарматека. 2007. № 15. С. 22–28.*
9. *Xiu-Hong L., Ming-Tong X., Ju-Ying T. et al. Effect of intensive insulin treatment on plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A 2 and secretory phospholipase A2 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes // Lipids Health Dis. 2016.*
10. *Minjoo K., Gayoung S., Miso K. et al. Replacing carbohydrate with protein and fat in prediabetes or type-2 diabetes: greater effect on metabolites in PBMC than plasma // Nutr. Metab. 2016.*
11. *Acevedo M., Varleta P., Kramer V. et al. Comparison of lipoprotein-associated phospholipase A2 and high sensitive c-reactive protein as determinants of metabolic syndrome in subjects without coronary heart disease: in search of the best predictor // Int. J. Endocrinol. 2015. Vol. 2015. ID 934681.*
12. *Canning P., Bridget-Ann K., Prise V. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a therapeutic target to prevent retinal vasopermeability during diabetes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2016. Vol. 113. № 26. P. 7213–7218.*
13. *Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Алексеевская Е.С. Содержание окислов азота в плазме крови здоровых лиц в зависимости от возраста // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61. № 11. С. 760–765.*
14. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20. № 1. С. 4–13.*
15. *Титов В.Н., Крылин В.В., Ширяева Ю.К. Профилактика атеросклероза. Избыток в пище пальмитиновой кислоты – причина гиперхолестеринемии, синдрома воспаления, резистентности миоцитов к инсулину и апоптоза // Клиническая лабораторная диагностика. 2011. № 2. С. 4–15.*
16. *Титов В.Н., Иванова К.В., Мальшиев П.П. и др. Единение патогенеза синдрома резистентности к инсулину и неалкогольной жировой болезни печени. Нарушение метаболизма жирных кислот и триглицеридов // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 11. С. 4–12.*
17. *Савингородская Л.А., Шинкин М.В. Современные аспекты неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2016. № 2. С. 23–28.*
18. *Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Нилова Т.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: особенности патогенеза и лечения // РМЖ. 2017. № 22. С. 1607–1612.*
19. *Драпкина О.М., Деева Т.А., Волкова Н.П., Ивашкин В.Т. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 10. С. 116–123.*



20. *Титов В.Н.* Функция митохондрий, карнитин, коэнзим А, жирные кислоты, глюкоза, цикл Рендла и инсулин // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 2. С. 32–42.
21. *Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Петраков А.В.* Перекисное окисление липидов и активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 в сыворотке крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Поликлиника. 2015. № 4.
22. *Бутаева С.Г., Аметов А.С., Бугров А.В., Долгов В.В.* Вариабельность уровня глюкозы в крови и окислительный стресс у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне комбинированной сахароснижающей терапии // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 10. С. 36–39.
23. *Титов В.Н., Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В. и др.* Биологическая реакция воспаления, метилглиоксаль плазмы крови, функциональные и структурные изменения артерий эластического типа на ранней стадии гипертензионной болезни // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 8. С. 3–8.
24. *Ширяева Ю.К., Крылин В.В., Титов В.Н.* Хроматографическое определение метилглиоксаля в плазме крови как тест гликотоксичности и накопления конечных продуктов гликирования // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 153. № 1. С. 129–132.
25. *Звенигородская Л.А., Петраков А.В., Нилова Т.В.* Клиническое значение определения метилглиоксаля в сыворотке крови как тест гликотоксичности при НАЖБП и СД 2 типа. Тезисы. М.: ЦНИИГ, 2019.
26. *Казимирский А.Н., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Семенова Л.Ю.* Эндогенные регуляторы иммунной системы (sCD100, малоновый диальдегид, аргиназа) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164. № 11. С. 652–660.
27. *Шилов А.М., Осия А.Ш., Еремина И.Е.* Место нитратов и нитратоподобных препаратов в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 5. С. 99–102.
28. *Титов В.Ю., Иванова А.В., Агапов М.А., Петров В.А.* Содержание нитрита и N-нитрозосоединений плазмы как диагностический тест неспецифического воспаления // Клиническая лабораторная диагностика. 2011. № 11. С. 13–19.
29. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.* Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. Т. 10. № 4. С. 16–21.
30. *Каминская Л.Ю., Филипова Н.А., Жлоба А.А., Эмануэль В.Л.* Лабораторная технология выявления NO-синтазной активности // Клиническая лабораторная диагностика. 2007. № 2. С. 49–50.
31. *Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В.* Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 5. С. 11–19.
32. *Богомолов П.О., Мацеевич М.В., Кокина К.Ю. и др.* Патогенетическое обоснование подходов к лечению неалкогольной жировой болезни печени // Клиническая медицина. 2017. Т. 95. № 12. С. 1077–1085.
33. *Горожанская Э.Г.* Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 6. С. 28–44.
34. *Груздева О.В., Суслова Т.Е., Кремено С.В., Левашкина Е.А.* Роль NO-синтазы тромбоцитов в реализации инсулиноопосредованного антиагрегационного эффекта у больных сахарным диабетом 2-го типа // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 5. С. 48–50.
35. *Атраментова Л.А., Кравчун Н.А., Полторак В.В. и др.* Оценка риска развития неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа по сочетанному паттерну ретинол-связывающего протеина-4, адипонектина высокого молекулярного веса и индексу массы тела // Проблемы эндокринной патологии. 2015. № 3. С. 15–23.
36. *Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Гарбузова Н.А.* Уникальные эффекты метформина в лечении метаболического синдрома // РМЖ. 2009. Т. 17. № 10. С. 692–697.
37. *Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В.* Болезни печени: патогенетическая роль кишечного микробиома и потенциал терапии по его модуляции // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 8. С. 120–128.
38. *Caricilli A.M., Saad M.J.* The role of gut microbiota on insulin resistance // Nutrients. 2013. Vol. 5. № 3. P. 829–851.
39. *Титов В.Н.* Сочетанные нарушения эссенциальных жирных кислот и эндотелий-зависимой вазодилатации в патогенезе артериальной гипертензии и атеросклероза // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 10. С. 3–14.
40. *Титов В.Н., Дмитриев Л.Ф., Крылин В.А.* Метилглиоксаль – тест на нарушение биологических функций гомеостаза и эндоекологии, низкий уровень глюкозы в цитозоле и глюконеогенез из жирных кислот // Терапевтический архив. 2010. № 10. С. 71–77.
41. *Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Варванина Г.Г., Петраков А.В.* Содержание инсулина и активность маркеров воспаления у пациентов НАЖБП и СД 2 типа // Материалы конгресса, 2018.
42. *Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В. и др.* Нарушения портопеченочной гемодинамики при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция // Фарматека. 2016. № 15. С. 58–66.
43. *Мальшиев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В. и др.* Гипоксия и оксид азота // Вестник Российской академии медицинских наук. 2000. № 9. С. 44–48.
44. *Метельская В.А., Гуманова Н.Г.* Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // Лабораторная медицина. 2005. № 7. С. 19–24.
45. *Liu J.J., Lee T., DeFronzo R.A.* Why do SGLT2 inhibitors inhibit only 30–50% of renal glucose reabsorption in humans? // Diabetes. 2012. Vol. 61. № 9. P. 2199–2204.



46. Brunton S.A. The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes mellitus // Int. J. Clin. Pract. 2015. Vol. 69. № 10. P. 1071–1087.
47. Dhillon S. Dapagliflozin: a review in type 2 diabetes // Drugs. 2019. Vol. 79. № 10. P. 1135–1146.
48. AstraZeneca. Forxiga (dapagliflozin): summary of product characteristics. 2019 // <https://www.ema.europa.eu/en>. Accessed 4 Jun 2019.
49. Heerspink H.J.L., Kurlyandskaya R., Xu J. et al. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function // Diabetes. 2016. Vol. 65. Suppl. 1. Abstr. A286.
50. Weber M.A., Mansfield T.A., Cain V.A. et al. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study // Lancet Diabetes Endocrinol. 2016. Vol. 4. № 3. P. 211–220.
51. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 380. № 4. P. 347–357.
52. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.
53. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 21. P. 1995–2008.
54. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383. № 15. P. 1413–1424.
55. Longato E., Di Camillo B., Sparacino G. et al. Cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients treated with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in real-life // BMJ. Open. Diabetes Res. Care. 2020. Vol. 8. № 1. P. e001451.
56. Scherthaner G., Shehadeh N., Ametov A.S. et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. 2020. Vol. 19. № 1. P. 185.

Clinical Significance of Key Components Adipo-Cardiovascular Axis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

L.A. Zvenigorodskaya, MD, PhD, Prof.¹, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}, M.V. Shinkin¹, T.V. Nilova¹, S.Yu. Silverstova, PhD¹, G.G. Varvanina¹, A.V. Petrakov¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Mikhail V. Shinkin, jendis@yandex.ru

Retinol-binding protein 4 (RSP-4) – a member of the adipokine family, synthesized in hepatocytes and adipocytes, is a transport protein for retinol; increases in patients with obesity, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, indicates high cardiometabolic risks.

RSP-4 is recognized as a hormone of metabolic syndrome due to its effect on the main definitions of metabolic syndrome – visceral obesity, insulin resistance, arterial hypertension, dyslipidemia.

A high associative relationship of RSP-4 with the metabolic function of short-chain fatty acids and free fatty acids was revealed. With an excess of free fatty acids, the binding of insulin to receptors of hepatocytes and other tissues decreases, hyperinsulinemia develops in conditions of insulin resistance. RSP-4 regulates the action of insulin in tissues, skeletal muscles and liver, has competence in relation to markers of inflammation – endotoxin and nitric oxide, lipoprotein-associated phospholipase A2, which is a lipolytic enzyme that causes lipid modification and stimulates development of inflammation. The degree of insulin resistance may be due to the content of products of excessive glycosylation, in particular, an increased content of methylglyoxal, which characterizes the metabolic memory of the cell and is regulated by the activity of RSP-4, causes an increase in the content of inflammatory markers, is accompanied by an increase in the activity of liver enzymes, the severity of morphological changes in hepatocytes, which negatively affects on the effectiveness of hypoglycemic drugs metabolizing in the liver, and can also cause unpredictable drug damage to the liver, which can lead to a more severe clinical course of type 2 diabetes and its multiple complications. The metabolizing function of RSP-4, both direct and indirect, is realized by activating the processes of chronic subclinical systemic inflammation, endotoxin-mediated increase in the activity of lipoprotein-associated phospholipase A2, which is recognized as an independent risk factor for cardiovascular events, is a prognostic and diagnostic criterion of their complications.

A dynamic study of the content of RSP-4 will allow monitoring the effectiveness of antihyperglycemic drugs of various pharmaceutical groups, monitoring and anticipating the development of negative cardiovascular events and timely prophylaxis.

Key words: *retinol-binding protein 4, insulin, type 2 diabetes mellitus, lipoprotein-associated phospholipase A2, non-alcoholic fatty liver disease*

Джардинс®

СИЛА, КОТОРАЯ ПОМОГАЕТ ДОСТИГАТЬ БОЛЬШЕГО

Многофакторные преимущества^{1**}
Доказанная кардио-
и нефропротекция^{1*}

Показал:

38%

снижение ОР
СС-смерти^{**1}

35%

снижение ОР
госпитализаций
по причине СН^{**1}

39%

снижение ОР
возникновения
или ухудшения
нефропатий^{**2}

Включен более чем
в 80 рекомендаций в мире
благодаря доказанным
СС-преимуществам³⁻⁵

Джардинс®
(эмпаглифлозин)

* У взрослых пациентов с СД2 и установленными СС-заболеваниями в анамнезе¹

** Снижение ОР СС-смерти на 38% было достигнуто в общей популяции исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,62; 95% ДИ: 0,49-0,77; p<0,001)¹

¹ Госпитализация по причине СН была вторичной конечной точкой исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,65; 95% ДИ: 0,50-0,85)¹

² Снижение ОР возникновения или ухудшения нефропатий: ОР=0,61; 95% ДИ: 0,53-0,70¹. Возникновение или ухудшение нефропатии определяется как прогрессирование макроальбуминурии, удвоение сувороточного креатинина, СКФ ≤45 мл/мин/1,73 м²; начало заместительной почечной терапии; смерть по причине хронической болезни почек. Возникновение или ухудшение нефропатии были заранее определенными вторичными конечными точками в исследовании EMPA-REG OUTCOME®¹

³ В дополнение к сахароснижающему эффекту, Джардинс® продемонстрировал снижение веса и артериального давления. Джардинс® не показан для снижения веса и артериального давления⁴.

СД2 – сахарный диабет 2 типа, СН – сердечная недостаточность, СС – сердечно-сосудистый, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016. 3. Diabetes Care 2019 Dec; dci190066. 4. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2019;00:1-69. 5. Diabetes Care. 2020;43(Suppl.1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс® (ЛП-002735).

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЖАРДИНС®

Регистрационное удостоверение: ЛП-002735. **Торговое наименование:** ДЖАРДИНС. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав.** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: действующее вещество: эмпаглифлозин – 10,000 мг/25,000 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** A10BK03. **Показания к применению.** Для терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с неадекватным гликемическим контролем в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям: в качестве монотерапии; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Препарат показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения: общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. *Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов), ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к эмпаглифлозину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический кетоацидоз. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактоза моногидрат). Почечная недостаточность при СКФ <30 мл/мин/1,73 м². Беременность и период грудного вскармливания. Возраст старше 85 лет. Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе). При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости. Возраст старше 75 лет. Применение в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Инфекции мочеполовой системы. Диабетический кетоацидоз в анамнезе. Низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы. Монотерапия или комбинированная терапия.** Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в сутки. Препарат следует принимать внутрь, заливая водой. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производным сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. **Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата.** При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в течение одних суток. **Применение препарата в особых группах пациентов.** Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² противопоказано. Пациентам с СКФ ≥30 мл/мин/1,73 м² коррекция дозы не требуется. Эмпаглифлозин не должен применяться у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или у находящихся на гемодиализе. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. **Побочное действие.** Общая частота нежелательных реакций у пациентов, получающих эмпаглифлозин или плацебо, в клинических исследованиях была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. **Часто.** Инфекционные и паразитарные заболевания – вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит и уросепсис). **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** – зуд (генерализованный), сыпь на коже. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – увеличение мочевого пузыря. **Общие расстройства и нарушения в месте введения** – жажда. **Лабораторные и инструментальные данные** – повышение концентрации липидов в плазме крови. **Нечасто.** **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** – крапивница. **Нарушения со стороны сосудов** – гиповолемия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – диурез. **Лабораторные и инструментальные данные** – снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение гематокрита. **Полный перечень нежелательных реакций с указанием их абсолютной частоты представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**



¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Ярославский государственный медицинский университет

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Терапия гипотиреоза в особых группах пациентов

Н.А. Петунина, д.м.н., проф.¹, Н.С. Мартиросян, к.м.н.¹,
М.Э. Тельнова, к.м.н.¹, Е.А. Яновская², В.В. Петунина³

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

Для цитирования: Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Тельнова М.Э. и др. Терапия гипотиреоза в особых группах пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 20. С. 38–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-20-38-41

Гипотиреоз является одной из частых форм дисфункции эндокринной системы. В большинстве случаев его диагностика и терапия не вызывают затруднений. Современные лабораторные методы оценки функции щитовидной железы позволяют выявлять минимальные отклонения, а адекватная заместительная терапия левотироксином натрия – достигать целевых значений тиреотропного гормона в большинстве случаев первичного гипотиреоза, что в свою очередь способствует нормализации состояния и улучшению качества жизни пациентов. Несмотря на то что терапия манифестного и субклинического гипотиреоза не вызывает сложностей, у некоторых пациентов в силу определенных факторов достижение клинического и биохимического эутиреоза может быть затруднено. В статье обсуждается тактика ведения таких групп пациентов.

Ключевые слова: гипотиреоз, левотироксин, мальабсорбция

Гипотиреоз – одна из частых форм нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) и, на первый взгляд, самое простое для диагностики, дифференциальной диагностики и терапии заболевание ЩЖ.

Этиология и патогенез гипотиреоза хорошо изучены. Самой частой причиной его развития, особенно в регионах без выраженного йододефицита, является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), хроническая аутоиммунная патология ЩЖ, характеризующаяся лимфоцитарной инфильтрацией и атрофией фолликулярных клеток ЩЖ с последующим снижением количества функционально активных тиреоцитов и развитием гипотиреоза [1]. Аутоиммунный тиреоидит может протекать в форме классического тиреоидита Хашимото с зобом или в атрофической форме с небольшим объемом ЩЖ. Последний вариант все чаще наблюдается в клинической практике. Второе место среди причин гипотиреоза занимают последствия радикальных методов лечения патологии ЩЖ – пострадиационный и послеоперационный гипотиреоз.

Распространенность манифестного гипотиреоза в общей европейской популяции составляет 0,2–5,3% в зависимости от возраста и пола. При этом женщины страдают гипотиреозом в пять – десять раз чаще, чем мужчины [2]. Золотым стандартом терапии гипотиреоза разной этиологии остается заместительная терапия левотироксином натрия, синтетическим левовращающим изомером ти-

роксина, синтезируемого ЩЖ. Доза левотироксина зависит от ряда факторов – в первую очередь от веса, возраста и наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Важно также учитывать целевой уровень тиреотропного гормона (ТТГ), планируемую или наступившую беременность, этиологию гипотиреоза. Так, доза левотироксина сравнительно выше у пациентов после тиреоидэктомии, чем у лиц с гипотиреозом вследствие аутоиммунного тиреоидита.

Алгоритм начала заместительной терапии предусматривает либо назначение стартовой расчетной дозы левотироксина натрия 1,6–1,8 мкг/кг, либо небольших доз 12,5–25,0 мкг с постепенной титрацией. Последний вариант обязателен для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в первую очередь ишемической болезнью сердца и аритмией) и пожилых ввиду возможности скрытой, ранее не диагностированной сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее и для молодых, потенциально здоровых пациентов может быть выбрана стратегия назначения малых стартовых доз левотироксина с последующей их титрацией, особенно в случае субклинического гипотиреоза или относительно небольшого повышения уровня ТТГ.

Целью заместительной терапии является достижение нормальных значений лабораторных маркеров функции ЩЖ – ТТГ для первичного гипотиреоза и свободного тироксина (св. Т₄) для центрального гипотиреоза.



На сегодняшний день на отечественном фармацевтическом рынке доступны только таблетированные формы левотироксина натрия, на мировом – также желатиновые капсулы и растворы. Препараты разной формы выпуска и торговых марок могут различаться биодоступностью, которая зависит от их состава. В частности, различные ингредиенты по-разному влияют на процессы всасывания левотироксина в тонкой кишке. В связи с этим во время терапии рекомендуется использование одного и того же препарата, а в случае смены его на препарат другого производителя – внеочередной контроль ТТГ для оценки эффективности терапии и исключения передозировки или недостаточности дозы.

В большинстве случаев тактика лечения манифестного и субклинического гипотиреоза не вызывает сомнений и затруднений. Тем не менее примерно у трети пациентов возникают сложности с компенсацией гипотиреоза из-за различных факторов, что требует более частой титрации дозы и мониторинга функции ЩЖ. Самой частой причиной недостаточного контроля заболевания является низкая комплаентность режиму приема левотироксина натрия – утром, строго натощак, запивая водой, за 30–40 минут до приема пищи. Нередко это приводит к псевдомальабсорбции и неоправданной титрации дозы. Ниже рассматриваются особые группы пациентов с первичным гипотиреозом и тактика их ведения.

Пациенты с синдромом мальабсорбции

При приеме внутрь натощак левотироксин натрия характеризуется высокой биодоступностью – до 80%. Препарат всасывается преимущественно в двенадцатиперстной и тонкой кишке в течение трех часов после приема [3]. Установлено, что биодоступность левотироксина натрия снижают различные гастроинтестинальные заболевания, совместный прием с другими лекарственными препаратами и едой.

В отсутствие клинической и биохимической компенсации гипотиреоза на фоне больших доз левотироксина (> 2 мкг/кг массы тела) необходимо исключить наличие желудочно-кишечной патологии [4, 5].

Инфекция *Helicobacter pylori*. Влияние инфицирования *H. pylori* на биодоступность левотироксина натрия было доказано во многих исследованиях [6, 7]. Предполагаемым механизмом считается снижение секреции соляной кислоты в желудке и гипохлоргидрия, что приводит к уменьшению абсорбции левотироксина. Показано, что уровень ТТГ в сыворотке крови и потребность в левотироксине значительно выше у пациентов с *H. pylori* [6]. Эрадикация *H. pylori* приводит к снижению уровня ТТГ и дозы левотироксина. В исследовании M.S. Bugdaci и соавт. у 21% пациентов после эрадикации *H. pylori* развился искусственный тиреотоксикоз, что подтверждает роль инфекции в повышенной потребности в левотироксине натрия [7].

Аутоиммунный атрофический гастрит. Аутоиммунный гастрит характеризуется появлением аутоантител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Кастла и, как следствие, лимфоцитарной инфильтрации и атрофии собственных желез желудка, а также очаговой кишечной метаплазии. Развивающаяся при этом ахлоргидрия может нарушать всасывание левотироксина, приво-

дя к декомпенсации гипотиреоза и повышению потребности в дозе левотироксина.

Доказана ассоциация атрофического гастрита с аутоиммунной патологией ЩЖ. Около 13–42% пациентов с АИТ являются носителями париетальных антител, до 40% пациентов с атрофическим гастритом имеют АИТ [8, 9].

S. Cheschi и соавт. установили, что потребность в левотироксине натрия была значимо выше у носителей париетальных антител. Аутоиммунный гастрит стал дополнительным фактором, влияющим на потребность в левотироксине [10].

Целиакия представляет собой хроническую аутоиммунную энтеропатию, характеризующуюся стойкой непереносимостью злаковых культур и глютена с развитием синдрома мальабсорбции. Целиакия также ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ.

Согласно данным метаанализа, целиакия встречается у 1,4% пациентов с АИТ, что подтверждалось данными гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка [11]. При этом безглютеновая диета позволяла контролировать не только симптомы целиакии, но и потребность в левотироксине.

Другой причиной снижения абсорбции левотироксина в тонкой кишке может быть *непереносимость лактозы*. Непереносимость лактозы – патологическое состояние, связанное с нарушением расщепления лактозы вследствие недостаточности фермента лактазы и клинически проявляющееся мальабсорбцией при приеме лактозосодержащих продуктов. У пациентов с гипотиреозом лактазная недостаточность может быть причиной некомпенсируемого гипотиреоза. Ограничение потребления молочных продуктов и прием безлактозных форм левотироксина натрия позволят увеличить биодоступность препарата и достичь целевых уровней ТТГ. В настоящее время в связи с превалентностью ожирения увеличивается число *бариатрических хирургических вмешательств*. Ожидаемым побочным эффектом данного варианта терапии также является синдром мальабсорбции. При этом потребность в левотироксине в раннем и отдаленном послеоперационных периодах может быть весьма вариабельной. С одной стороны, на фоне мальабсорбции нарушается всасывание левотироксина и повышается потребность в нем, с другой – значимое снижение массы тела сопровождается уменьшением потребности в дозе левотироксина [12].

Паразитарные инвазии также могут быть причиной субкомпенсации гипотиреоза.

Больные, принимающие сопутствующие препараты

Ряд лекарственных препаратов влияет на метаболизм левотироксина натрия, в связи с этим сопутствующая лекарственная терапия должна быть оценена на предмет влияния на функцию ЩЖ и уровень левотироксина натрия в сыворотке крови (таблица). В первую очередь речь идет о препаратах, воздействующих на всасывание и биодоступность левотироксина: антацидах, препаратах железа, кальция, сульфата, холестирамина, орлистате, селеламере, ингибиторах протонной помпы. Пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек и сопутствующим гипотиреозом могут иметь сложности в достижении целевого уровня ТТГ ввиду приема сразу нескольких групп препа-



Препараты, влияющие на дозу левотироксина

Снижающие абсорбцию	Повышающие метаболизм	Обладающие другими механизмами
Карбонат кальция Гидроксид алюминия Железо Селен Цинк Сукральфат Холестирамин Ралоксифен Ингибиторы протонной помпы Севеламер	Фенитоин Карбамазепин Рифампицин Фенобарбитал	Эстрогены Амиодарон Литий

ратов, снижающих абсорбцию левотироксина. К таковым относятся фосфатсвязывающие препараты, севеламер и препараты кальция, широко назначаемые при гиперфосфатемии у пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную почечную терапию [13]. Данные пациенты часто принимают препараты железа и антациды из-за наличия анемии и/или ингибиторы протонной помпы по поводу гастрита и рефлюкс-эзофагита.

Таким образом, у пациентов с гипотиреозом на фоне терапии препаратами, влияющими на всасывание левотироксина, увеличивается потребность в нем и, как следствие, в титрации дозы. Для снижения данных рисков целесообразен отдельный прием левотироксина и указанных препаратов с интервалом два – четыре часа, контроль ТТГ и коррекция дозы левотироксина в начале и конце терапии данными препаратами. Прием жидких форм и желатиновых капсул левотироксина также способен улучшить его биодоступность.

Повышение дозы левотироксина может потребоваться при приеме препаратов, повышающих метаболизм и клиренс левотироксина, таких как фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал.

Кроме того, прием эстрогенов и состояния, сопровождающиеся гиперэстрогенией, за счет повышения уровня тироксинсвязывающего глобулина и, как следствие, снижения уровня свободных тиреоидных гормонов могут потребовать повышения дозы левотироксина.

Следует отметить, что у пациентов с гипотиреозом вследствие АИТ, особенно субклиническим гипотиреозом, не исключена декомпенсация гипотиреоза на фоне приема препаратов, влияющих на биосинтез гормонов ЩЖ, в первую очередь амиодарона и препаратов лития.

Пациенты, имеющие особый режим труда и график работы

В ряде исследований установлена связь уровня ТТГ и патологии ЩЖ с ночным графиком работы. Метаанализ, целью которого стала оценка влияния работы в ночное время на развитие патологии ЩЖ (n = 4074), показал значимо более высокий уровень ТТГ у работавших в ночное время, чем у работавших днем. Более высокий уровень ТТГ объясняли нарушением циркадного ритма и цикла «сон – бодрствование», а также пищевого поведения [14]. Для ряда профессий поддержание стабильного эутиреоза является обязательным критерием допуска к работе. Так, гипотиреоз любой этиологии и степени тяжести рассматривается как временное противопоказание для лет-

ной работы (пилотов, бортпроводников, осуществляющих управление движением воздушных судов, и др.) [15]. Сотрудники допускаются к работе по достижении и поддержанию стабильного эутиреоза на фоне заместительной терапии с последующим регулярным контролем функции ЩЖ при медицинском освидетельствовании.

Пациенты с гипотиреозом после тиреоидэктомии не признаются годными к военной службе.

Компенсированный гипотиреоз вследствие АИТ или другой этиологии не является противопоказанием для военной службы. В зависимости от состояния такие лица могут признаваться годными к военной службе, годными к военной службе с незначительными ограничениями, ограниченно годными к военной службе [16].

Режим труда и график работы могут влиять на комплаентность пациентов и степень компенсации гипотиреоза. В частности, низкая приверженность больных терапии может быть обусловлена затруднениями приема левотироксина натошак в утреннее время.

В исследовании N. Volk и соавт. показано, что перенос приема левотироксина на вечернее время (после ужина) может улучшать абсорбцию левотироксина, о чем свидетельствовало снижение уровня ТТГ в сыворотке крови [17]. В исследовании T.G. Vach-Nuynh и соавт. перенос времени приема левотироксина с утреннего на вечернее, наоборот, сопровождался повышением концентрации ТТГ и снижением уровня св. Т₄ [18]. В целом в большинстве исследований продемонстрирована сопоставимая эффективность левотироксина при применении в утренние и вечерние часы [19, 20]. Основным условием остается соблюдение интервалов между приемом препарата и пищи – не менее 30–40 минут до завтрака и минимум через два – четыре часа после ужина.

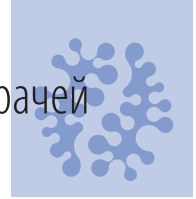
Таким образом, пациенты, которые не могут принимать левотироксин натрия утром натошак и выдерживать нужный интервал до приема пищи, могут принимать его вечером после ужина.

Заключение

Сложность в достижении целевого ТТГ, потребность в высоких дозах левотироксина, нестабильность дозы левотироксина и сопутствующая микро- или макроцитарная анемия требуют исключения сопутствующей гастроинтестинальной патологии и мальабсорбции как причин некомпенсированного гипотиреоза у пациентов с удовлетворительным комплаенсом. Адекватная терапия агрофического гастрита, инфекции *H. pylori*, целиакии, лактазной недостаточности и другой гастроинтестинальной патологии, сопровождающейся синдромом мальабсорбции, улучшает контроль гипотиреоза [4]. Уровень св. Т₄ на фоне приема левотироксина позволяет дифференцировать синдром мальабсорбции и псевдомальабсорбции при низкой комплаентности больных [21].

При планировании терапии гипотиреоза важно учитывать сопутствующую патологию и принимаемые препараты, жизненную активность, режим и характер труда пациентов.

Главными условиями успешной терапии гипотиреоза являются высокая приверженность лечению и регулярный контроль функции ЩЖ. 🌐



Литература

1. Ragusa F, Fallahi P, Elia G. et al. Hashimotos' thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2019. Vol. 33. № 6. P. 101367.
2. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A. et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism // Nat. Rev. Endocrinol. 2018. Vol. 14. № 5. P. 301–316.
3. Hays M.T. Localization of human thyroxine absorption // Thyroid. Summer. 1991. Vol. 1. № 3. P. 241–248.
4. De Carvalho G.A., Paz-Filho G., Mesa Junior C., Graf H. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults // Eur. J. Endocrinol. 2018. Vol. 178. № 6. P. R231–R244.
5. Centanni M., Benvenga S., Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report // J. Endocrinol. Invest. 2017. Vol. 40. № 12. P. 1289–1301.
6. Centanni M., Gargano L., Canettieri G. et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 17. P. 1787–1795.
7. Bugdaci M.S., Zuhur S.S., Sokmen M. et al. The role of Helicobacter pylori in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine // Helicobacter. 2011. Vol. 16. № 2. P. 124–130.
8. Checchi S., Montanaro A., Cioli C. et al. Prevalence of parietal cell antibodies in a large cohort of patients with autoimmune thyroiditis // Thyroid. 2010. Vol. 20. № 12. P. 1385–1389.
9. Lahner E., Centanni M., Agnello G. et al. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis // Am. J. Med. 2008. Vol. 121. № 2. P. 136–141.
10. Checchi S., Montanaro A., Pasqui L. et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. № 2. P. 465–469.
11. Roy A., Laszkowska M., Sundström J. et al. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis // Thyroid. 2016. Vol. 26. № 7. P. 880–890.
12. Gadiraju S., Lee C.J., Cooper D.S. Levothyroxine dosing following bariatric surgery // Obes. Surg. 2016. Vol. 26. № 10. P. 2538–2542.
13. Cataldo E., Columbano V., Nielsen L. et al. Phosphate binders as a cause of hypothyroidism in dialysis patients: practical indications from a review of the literature // BMC Nephrol. 2018. Vol. 19. № 1. P. 155.
14. Coppeta L., Di Giampaolo L., Rizza S. et al. Relationship between the night shift work and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis // Endocr. Regul. 2020. Vol. 54. № 1. P. 64–70.
15. Об утверждении Федеральных авиационных правил «Медицинское освидетельствование летного, диспетчерского состава, бортпроводников, курсантов и кандидатов, поступающих в учебные заведения гражданской авиации». Приказ Минтранса России от 22.04.2002 № 50 (ред. от 26.06.2017, с изм. от 10.09.2019).
16. Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе. Постановление Правительства РФ от 04.07.2013 № 565 (ред. от 01.06.2020).
17. Bolk N., Visser T.J., Nijman J. et al. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial // Arch. Intern. Med. 2010. Vol. 170. № 22. P. 1996–2003.
18. Bach-Huyhnh T.G., Nayak B., Loh J. et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 10. P. 3905–3912.
19. Rajput R., Chatterjee S., Rajput M. Can levothyroxine be taken as evening dose? Comparative evaluation of morning versus evening dose of levothyroxine in treatment of hypothyroidism // J. Thyroid. Res. 2011. Vol. 2011. P. 505239.
20. Ala S., Akha O., Kashi Z. et al. Dose administration time from before breakfast to before dinner affect thyroid hormone levels? // Caspian J. Intern. Med. 2015. Vol. 6. № 3. P. 134–140.
21. Simsir I.Y., Soyaltin U.E., Ozgen A.G. Levothyroxine absorption test results in patients with TSH elevation resistant to treatment // Endocrine. 2019. Vol. 64. № 1. P. 118–121.

Treatment of Hypothyroidism in Special Patient Groups

N.A. Petunina, MD, PhD, Prof.¹, N.S. Martirosian, PhD¹, M.E. Telnova, PhD¹, Ye.A. Yanovskaya², V.V. Petunina³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Yaroslavl State Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

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

Hypothyroidism is one of the most common endocrine disorder. In most cases, diagnostics and therapy do not cause difficulties, sensitive laboratory methods for assessing thyroid function make it possible to detect mild deviations in patients with hypothyroidism, and in the majority of cases, adequate replacement therapy with sodium levothyroxine allow to achieve the target values of thyroid-stimulating hormone in primary hypothyroidism, normalizing well-being and quality of life. Treatment considerations for overt and subclinical hypothyroidism do not cause doubts and difficulties. Nevertheless, a number of patients may have their own features of management with difficulties to achieve clinical and biochemical euthyroidism. This article discusses the management of special populations of patients with primary hypothyroidism.

Key words: hypothyroidism, levothyroxine, malabsorption



Нефропротективные эффекты эртуглифлозина по результатам исследования VERTIS CV и его вторичного анализа

В.В. Салухов, д.м.н., Е.А. Ковалевская, к.м.н., Т.А. Ильинская, к.м.н.

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Салухов, vlasaluk@yandex.ru

Для цитирования: Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Ильинская Т.А. Нефропротективные эффекты эртуглифлозина по результатам исследования VERTIS CV и его вторичного анализа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 20. С. 42–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-20-42-50

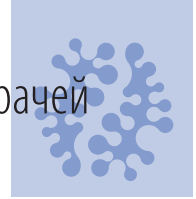
Препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (*sodium glucose transporter, SGLT2*), применяемые при лечении сахарного диабета 2 типа, доказали свою безопасность и эффективность как современные сахароснижающие средства в результате многих рандомизированных клинических исследований (РКИ). Механизмы дополнительных свойств препаратов этой группы активно изучаются, но вместе с тем уже достоверно подтверждены многочисленными клиническими исследованиями. VERTIS CV – одно из самых продолжительных исследований (длительность составила шесть лет) по изучению кардиоренальной безопасности и эффективности нового препарата группы ингибиторов SGLT2 – эртуглифлозина. Однако после завершения протокола было выявлено, что заданная первично гипотеза превосходства (*superiority*) по вторичным конечным точкам (смерть по причине заболеваний почек, диализ/трансплантация, удвоение уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем) не показала статистически достоверного подтверждения. В настоящей статье приведены результаты вторичного анализа исследования VERTIS CV. Детальный анализ проводили по иной заданной вторичной конечной почечной точке (стабильное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на 40%, хронический диализ/трансплантация или смерть по причине заболеваний почек), в результате чего нефропротекция эртуглифлозина была достоверно доказана. Также были проанализированы отдельные показатели функции почек: рСКФ, альбумин-креатининовое соотношение (А/Кр). В результате детальной оценки функции почек достоверно установлено положительное влияние эртуглифлозина на динамику ухудшения рСКФ и повышение А/Кр. Полученные результаты согласовываются с данными других РКИ препаратов группы ингибиторов SGLT2.

Ключевые слова: сахарный диабет, эртуглифлозин, нефропротекция, ингибитор SGLT2, конечные почечные точки

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа признан одним из самых стремительно распространяющихся хронических заболеваний в мире. Его разрушительные макрососудистые и микрососудистые осложнения

достаточно быстро приводят к инвалидизации, снижению качества жизни пациента и увеличению смертности [1]. Манифестация СД 2 типа даже без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний ассоциирована с повышением вероятности смерти



от сердечно-сосудистых осложнений, а сочетание диабета и перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) уже связано с четырехкратным увеличением кардиоваскулярного риска по сравнению с пациентами без СД 2 типа или ИМ [2]. Это подтверждается результатами многочисленных проспективных исследований, показавших, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти пациентов с СД 2 типа, вместе с тем и СД 2 типа представляет собой основной фактор риска развития сердечной недостаточности [2–5].

Однако наибольшую обеспокоенность вызывает другой серьезный предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза – диабетическая нефропатия. Масштабные исследования, такие как ACCOMPLISH, ALTITUDE, SHARP, ROADMAP, CARRESS-HF, показали, что сочетание СД 2 типа и его позднего осложнения – диабетической нефропатии тесно коррелирует с ростом частоты сердечно-сосудистых событий и по величине кардиоваскулярного риска сопоставимо с ишемической болезнью сердца [4, 6–10]. Поэтому в реальной клинической практике сформировалась потребность в новой группе противодиабетических препаратов, которая была бы одинаково эффективна как в отношении контроля гликемии, так и в отношении профилактики снижения почечной функции при одновременном соответствии строгим требованиям кардиоренальной безопасности [11].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа (sodium glucose transporter, SGLT2) – инновационный класс препаратов, в равной степени продемонстрировавший положительное влияние на гликемический профиль, сердечно-сосудистые и почечные исходы в таких исследованиях, как EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, у пациентов с СД 2 типа [12–16].

Представитель этого класса препаратов – эртуглифлозин (Стиглатра) является одним из самых высокоселективных ингибиторов SGLT2, разработанных для лечения СД 2 типа. Эффект препарата является дозозависимым: за счет блокирования обратного захвата глюкозы из первичной мочи он приводит почти к максимальной глюкозурии у пациентов с СД 2 типа в дозах 5 и 15 мг, обеспечивая 87%-ное и 96%-ное от максимально возможного ингибирование SGLT2 соответственно. Препарат в любой зарегистрированной дозировке одобрен к применению один раз в сутки, независимо от приема пищи, что является дополнительным фактором приверженности пациентов к терапии. Эртуглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450, что позволяет назначать этот препарат одновременно с другими лекарственными средствами [17].

Для оценки эффективности эртуглифлозина как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами была реализована масштабная программа исследований третьей фазы VERTIS, включившая в себя восемь завершенных клинических

протоколов по изучению применения препарата в максимально полном перечне клинических ситуаций [18].

Рандомизированное клиническое исследование VERTIS CV и его основные результаты

В 2020 г. были представлены результаты исследования VERTIS CV (Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes) – самого длительного и в должной степени масштабного исследования безопасности и эффективности действия эртуглифлозина в отношении кардиоваскулярных и ренальных исходов у пациентов с СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза (АС-ССЗ). Однако после завершения исследования потребовалось более глубокое изучение его результатов, вызванное неоднозначными данными о влиянии эртуглифлозина на выбранную конечную почечную точку.

В исследование были включены 8246 пациентов с СД 2 типа с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (99,9%), средний возраст – 64 года, средняя продолжительность СД 2 типа – 12,9 года, средняя продолжительность СД 2 типа – 12,9 года, с индексом массы тела 32,0 кг/м² и гликозилированным гемоглобином (HbA1c) в интервале между 7,0 и 10,5% (среднее значение 8,2%) (рис. 1) [19].

Обращает на себя внимание, что более чем у половины участников была подтверждена хроническая болезнь почек (ХБП) второй стадии, а почти у 22% обследуемых установлена расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) в диапазоне 30–60 мл/мин/1,73 м². Следует отметить, что у более чем 75% пациентов, включенных в исследование, была диагностирована ишемическая болезнь сердца, более 20% – цереброваскулярная болезнь и у 20% наблюдалось поражение периферических артерий. Кроме того, почти 50% участников исследования перенесли ИМ в анамнезе и у более 20% пациентов выявлена сердечная недостаточность. Ключевые критерии исключения включали в себя СД 1 типа, диабетический кетоацидоз в анамнезе, сердечно-сосудистое событие (например, ИМ или инсульт), процедуру ангиопластики коронарных артерий или вмешательство на периферических сосудах в период между скрининговым визитом и рандомизаци-

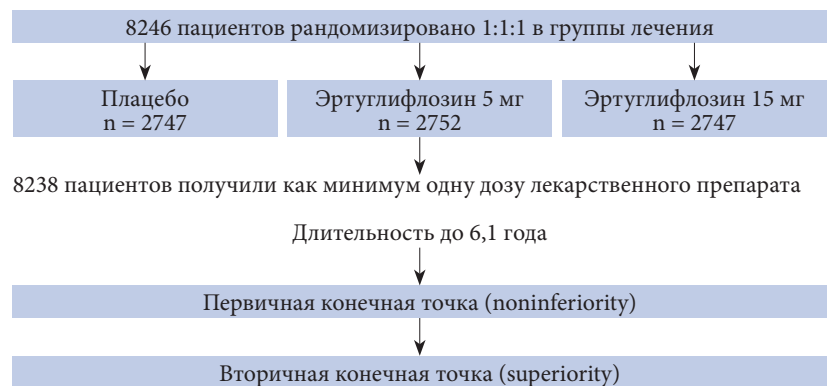


Рис. 1. Дизайн исследования VERTIS CV



ей. Также в исследование не могли быть включены пациенты с запланированными процедурами реваскуляризации и любыми сердечно-сосудистыми операциями в течение трех месяцев от момента скрининга. СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² на момент скринингового визита и сердечная недостаточность IV класса по NYHA при осмотре (класс III–IV до внесения изменений в протокол) тоже являлись критериями исключения [19].

После рандомизации пациенты случайным образом были разделены на три группы: получающие плацебо (n = 2747), эртуглифлозин 5 мг (n = 2752) или эртуглифлозин 15 мг (n = 2747). Метформин, как наиболее распространенный исходный антигипергликемический препарат в рамках существующей клинической практики, получали более 75% участников при включении в исследование. Прочая сахароснижающая терапия представлена препаратами сульфонилмочевины, инсулином, ингибиторами дипептидилпептидазы четвертого типа и агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Для терапии сердечно-сосудистых заболеваний исходно пациенты в подавляющем большинстве (80,9%) получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-блокаторы, диуретики, статины и антиагреганты. Длительность исследования составила 6,1 года.

Первичная цель исследования – гипотеза «не хуже контроля» (noninferiority) – заключалась в сопоставлении кардиоваскулярной безопасности эртуглифлозина в сравнении с плацебо по времени до первого случая МАСЕ (определена как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт). При этом гипотеза «не хуже контроля» была подтверждена и доказана сопоставимая эффектив-

ность по основным неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям (МАСЕ) в сравнении с плацебо у пациентов с СД 2 типа и АС-ССЗ.

В качестве вторичной цели была предложена гипотеза превосходства (superiority) в сравнительной оценке эффектов эртуглифлозина и плацебо, в основе которой лежит метод иерархического статистического тестирования времени до события. Для этого были определены следующие конечные точки: комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть или госпитализацию по причине сердечной недостаточности (ГСН), а также сердечно-сосудистая смерть.

Ключевые сердечно-сосудистые комбинированные конечные точки по оценке превосходства по отношению к плацебо достигнуты не были.

Госпитализация по причине сердечной недостаточности была предварительно заданной вторичной конечной точкой, однако с ней не было связано никакой гипотезы. Тем не менее снижение относительного риска (ОР) ГСН при применении эртуглифлозина составило 30% и было статистически значимым, что согласуется с результатами предшествующих рандомизированных клинических исследований (РКИ) ингибиторов SGLT2 (ОР 0,70; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,90) [20].

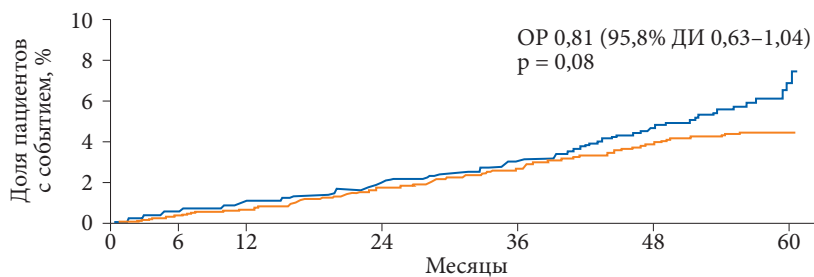
Почечные исходы исследования VERTIS CV и вторичный анализ его результатов

Для оценки ренального компонента протокола была запланирована комбинированная конечная почечная точка (смерть по причине заболеваний почек, диализ/трансплантация, удвоение уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем).

Анализ эффективности первичного исхода проводили с данными всех пациентов, прошедших рандомизацию и получивших хотя бы одну дозу эртуглифлозина (5493 пациента) или плацебо (2745 пациентов). Для пациентов, которые преждевременно прекратили исследование, в первичный анализ были включены только серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, которые произошли в срок до 365 дней после подтвержденной последней дозы. Анализ превосходства ключевых вторичных исходов проводили с использованием данных всех пациентов, прошедших рандомизацию, получивших эртуглифлозин (5499 пациентов) или плацебо (2747 пациентов), без ограничения временного окна для установления результатов [21].

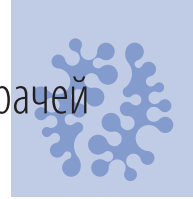
По результатам исследования установлено, что прием эртуглифлозина способствовал снижению частоты достижения комбинированной почечной точки на 19%, но различия с группой плацебо не достигли уровня статистической значимости (ОР 0,81; 95,8% ДИ 0,63–1,04) (рис. 2) [22]. Это послужило поводом для последующего более детального анализа почечных исходов исследования VERTIS CV, поскольку во всех предшествующих исследованиях кардиоваскулярной безопасности ингибиторов SGLT2 были

Событие	Плацебо, n (%)	Эртуглифлозин, n (%)
Комбинированная конечная почечная точка	108 (3,9)	175 (3,2)
Смерть по причине заболеваний почек	0 (0,0)	0 (0,0)
Заместительная почечная терапия	3 (0,1)	7 (0,1)
Удвоение сывороточного креатинина	105 (3,8)	168 (3,1)



	0	6	12	24	36	48	60
Плацебо	2747	2703	2643	2543	1371	1116	215
Эртуглифлозин	5499	5394	5299	5110	2756	2271	406

Рис. 2. Вторичная конечная точка: комбинированная конечная почечная точка



продемонстрированы нефропротективные эффекты изучаемых препаратов, обусловленные, по-видимому, их общим механизмом воздействия на почки.

При вторичном анализе результатов исследования VERTIS CV предложена другая комбинированная конечная почечная точка (устойчивое снижение рСКФ на 40%, хронический диализ/трансплантация или смерть по причине заболеваний почек), сопоставимая с комбинированными почечными точками аналогичных РКИ [23].

При использовании более «традиционной» комбинированной конечной почечной точки по результатам исследования VERTIS CV в рамках дополнительного анализа установлено, что терапия эртуглифлозином статистически значимо на 34% снижает риск ее достижения (устойчивое снижение рСКФ на 40%, хронический диализ/трансплантация или смерть по причине заболеваний почек) по сравнению с группой плацебо (рис. 3) [23, 24].

В результате анализа отдельных показателей функции почек при вторичном анализе исследования VERTIS CV установлено, что на фоне терапии эртуглифлозином в сравнении с плацебо снижается совокупный риск почечных событий: ОР 0,66 (0,50–0,88). Наряду с этим прием эртуглифлозина способствовал уменьшению темпа снижения рСКФ по сравнению с плацебо. Средняя разница по методу наименьших квадратов (МНК) (95% ДИ) для рСКФ при сравнении группы плацебо и всех групп эртуглифлозина через пять лет наблюдения составила 2,55 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 1,50–3,61) (формула СКД-ЕР1) (рис. 4) [23].

Для более детальной оценки влияния эртуглифлозина на наклон кривой рСКФ в течение всего периода исследования VERTIS CV проводили post-hoc-анализ с определением следующих периодов наблюдения:

- острый (0–6 недель);
- хронический (6–260 недель);
- совокупный (0–260 недель).

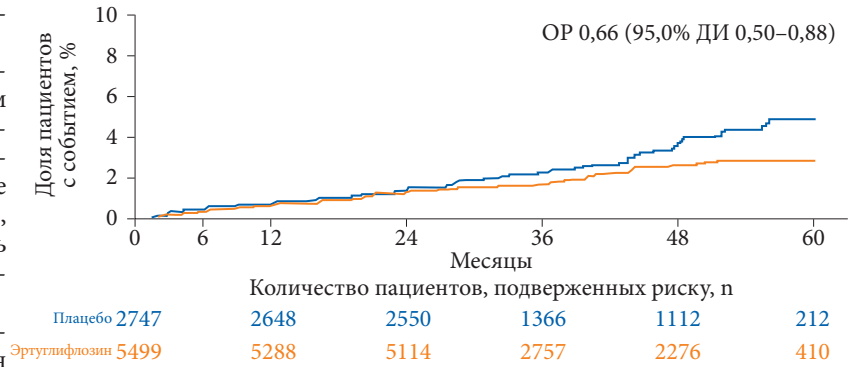
Обоснованием разделения таких временных интервалов является тот факт, что, согласно предположению, снижение падения кривой СКФ $\geq 0,75$ мл/мин/1,73 м²/год в течение года может оцениваться как благоприятный прогностический фактор протективного действия эртуглифлозина от развития и прогрессирования ХБП [25].

В результате в остром периоде (1,5 месяца) наблюдалось снижение наклона кривой рСКФ с поправкой на плацебо: 0,47 (от 0,59 до 0,36) мл/мин/1,73 м²/неделя.

При оценке влияния препарата в остальные периоды наблюдения величина снижения рСКФ в группе эртуглифлозина оказалась достоверно меньше при сравнении с группой плацебо в общей совокупности, а также в подгруппах по категориям исходной функции почек:

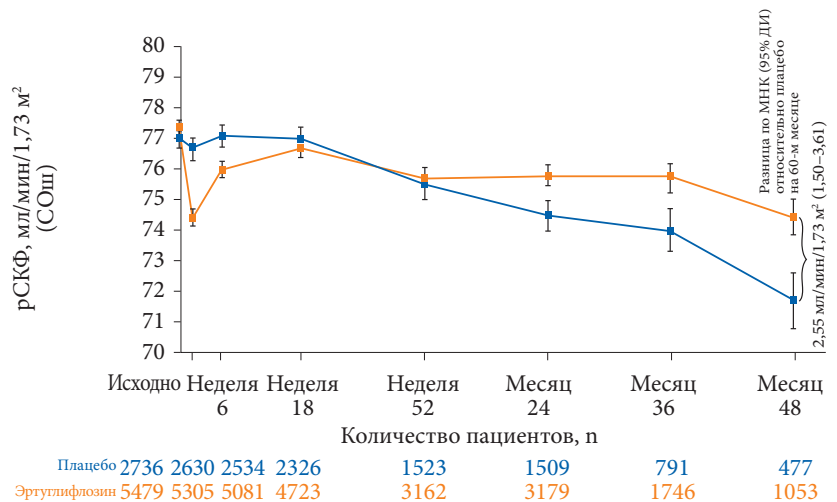
- скорректированная по плацебо хронический наклон кривой от недели 6 до недель 104, 156, 208 и 260 (ежегодно) был следующим: 1,43 (1,07–1,78); 1,19 (0,95–1,42), 1,03 (0,84–1,22) и 1,02 (0,84–1,20) мл/мин/1,73 м²/год соответственно;

Событие	Плацебо, n (%)	Эртуглифлозин, n (%)
Комбинированная конечная почечная точка	85 (3,1)	113 (2,1)
Смерть по причине заболеваний почек	0 (0,0)	2 (0,04)
Хронический диализ/трансплантация	4 (0,1)	8 (0,1)
Стабильное снижение рСКФ на 40%	83 (3,1)	109 (2,0)



Примечание. ДИ – доверительный интервал. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации. ОР – отношение рисков.

Рис. 3. Заданная во вторичном анализе исследования VERTIS CV комбинированная конечная почечная точка



Примечание. ДИ – доверительный интервал. МНК – среднее по методу наименьших квадратов. СОш – стандартная ошибка среднего.

Рис. 4. Динамика рСКФ с течением времени

- скорректированная по плацебо совокупная динамика рСКФ от недели 0 до недель 104, 156, 208 и 260 (ежегодно) была следующей: 1,13 (0,83–1,43); 1,06 (0,85–1,27); 0,96 (0,79–1,13) и 0,96 (0,80–1,11) мл/мин/1,73 м²/год соответственно.

Эффект эртуглифлозина на общую динамику снижения рСКФ составил $> 0,75$ мл/мин/1,73 м²/год (разница по МНК в сравнении с плацебо) после стратификации по исходной рСКФ, альбуминурии и категории риска ХБП. Полученные результаты подтверждают нефропротективное действие эрту-



глифлозина (согласно предположению о благоприятном прогнозируемом факторе (см. выше)).

По результатам post-hoc-анализа также изучали изменение исходной рСКФ после старта лечения (через 1,5 месяца) в сравнении с последующей динамикой ренальных показателей. При анализе данных, полученных в VERTIS CV, исследуемых распределили на тертили по исходному изменению рСКФ через 1,5 месяца терапии:

- тертиль «повышения»: изменение рСКФ $> +1,00$ мл/мин/1,73 м² (n = 1503 (28,4%));
- тертиль «небольшого изменения»: изменение рСКФ в диапазоне от 5,99 до +1,00 мл/мин/1,73 м² (n = 1655 (31,2%));
- тертиль «снижения»: изменение рСКФ $\leq 6,00$ мл/мин/1,73 м² (n = 2141 (40,4%)).

Были проанализированы следующие показатели:

- различие рСКФ по МНК в сравнении с первоначальными показателями в трех тертилях;
- динамика рСКФ с течением времени и наклон кривой рСКФ.

Первичные демографические данные пациентов сравнимы по трем тертилям, вместе с тем такие показатели, как длительность диабета и инсулинотерапия, оказались несколько больше в тертилях «небольшого изменения» и «снижения»; а рСКФ и количество пациентов на диуретиках были максимально высокими в тертиле «снижения».

При первоначальной оценке изменение рСКФ разнонаправлено: в течение первых полутора месяцев увеличение и уменьшение во всех группах пациентов, что демонстрирует вариабельность исходного изменения рСКФ.

На фоне терапии эртуглифлозином самая низкая скорость снижения рСКФ зафиксирована в тертиле «снижения», вместе с тем в группе плацебо регистрировали наиболее быстрое снижение рСКФ (вне зависимости от тертиля) [24].

Положительное влияние эртуглифлозина на состояние почек касается не только улучшения фильтрационной функции: в результате дополнительной оценки исследования VERTIS CV установлено, что альбумин-креатининовое соотношение (А/Кр) на 16,2% ниже в группе пациентов, принимающих препарат, по сравнению с исходным уровнем, чем в группе плацебо, на протяжении всего периода наблюдения (рис. 5) [23].

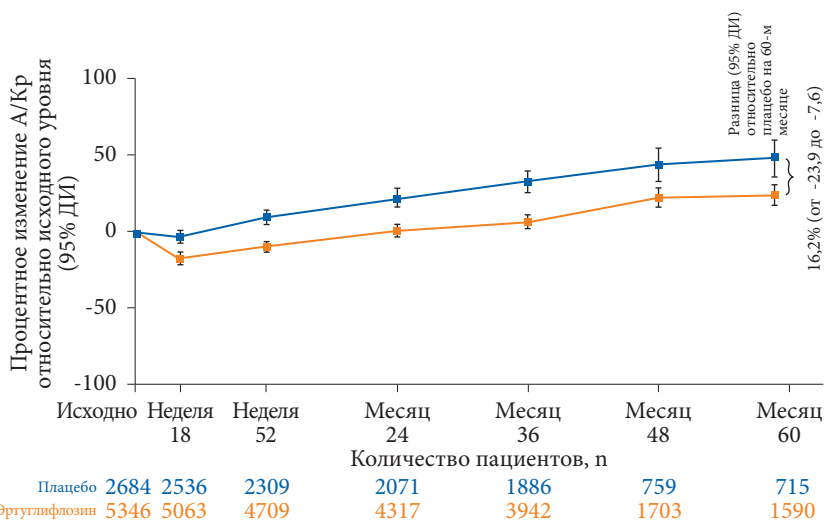
Таким образом, применение эртуглифлозина ассоциировано с более медленным прогрессированием микроальбуминурии (ОР 0,79; 95% ДИ 0,72–0,86) и с более выраженным обратным развитием до нормоальбуминурии (ОР 1,23; 95% ДИ 1,10–1,36) (рис. 6). Как показано на рис. 6, прием эртуглифлозина вызывает задержку прогрессирования микроальбуминурии (по сравнению с группой плацебо) (рис. 6А): ОР 0,79 (95% ДИ 0,72–0,86; p < 0,01), вместе с тем регресс микроальбуминурии наблюдался у большего количества пациентов, принимающих препарат (рис. 6Б): ОР 1,23 (95% ДИ 1,10–1,36; p < 0,01) [23].

По результатам исследования VERTIS CV пациентов при углубленном исследовании динамики А/Кр разделили на группы относительно экскреции альбумина: нормоальбуминурия (А1), микроальбуминурия (А2) и макроальбуминурия (А3). Динамика исследуемых показателей в течение пяти лет наблюдения была следующей (рис. 7) [23]: применение эртуглифлозина по сравнению с плацебо в течение пяти лет у пациентов с А1 способствовало более медленному росту А/Кр по сравнению с плацебо. Наиболее выраженный эффект терапии препаратом наблюдали в группе А3 (по сравнению с исходными данными и плацебо), вместе с тем результат снижения А/Кр в группе А2 также достоверно подтвердил эффективность эртуглифлозина при сравнении с группой пациентов, не принимающих препарат. Улучшение состояния почек у пациентов при использовании эртуглифлозина (замедление снижения рСКФ и уменьшение А/Кр), наблюдавшиеся в рамках исследования VERTIS CV, сопоставимы с результатами других исследований по данной группе препаратов и указывают на наличие у эртуглифлозина нефропротективного действия [23].

Сопоставление почечных исходов при применении ингибиторов SGLT2

После публикации результатов VERTIS CV был проведен метаанализ исследований по группе препаратов – ингибиторов SGLT2 с целью дополнительного анализа подгрупп (например, исходный уровень альбуминурии, исходный уровень HbA1c) [26–28]. В результате проведено сравнение достижения конечных почечных точек по различным исследованиям:

- EMPA-REG OUTCOME – удвоение уровня креатинина в сыворотке, сопровождающееся рСКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м², начало заместительной почечной терапии или смерть от почечной недостаточности (ОР 0,54);

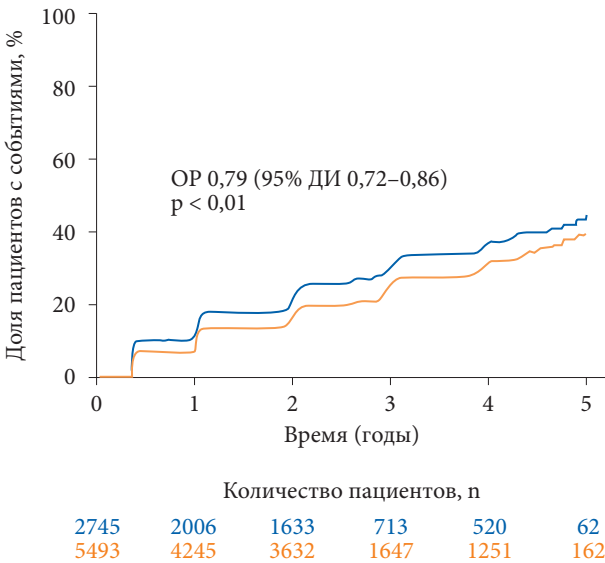


Примечание. А/Кр – альбумин-креатининовое соотношение. ДИ – доверительный интервал.

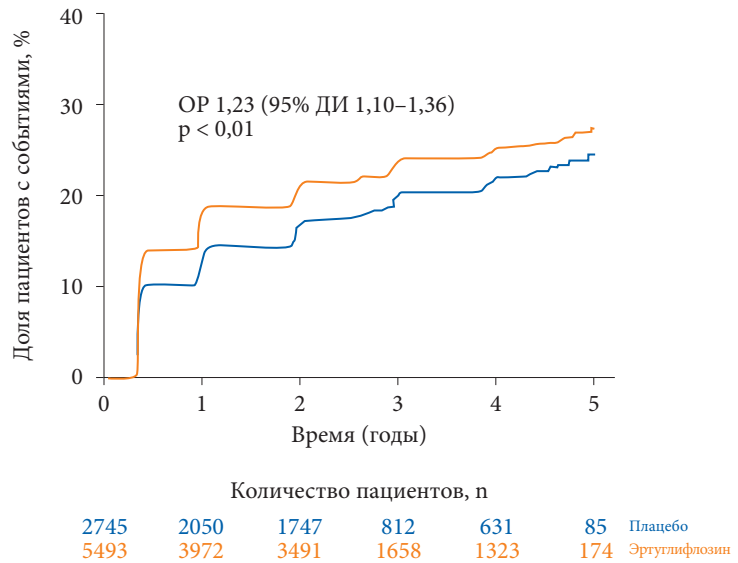
Рис. 5. Среднее процентное изменение А/Кр (геометрическое среднее) с течением времени



А



Б



Примечание. ОР – отношение рисков. ДИ – доверительный интервал.

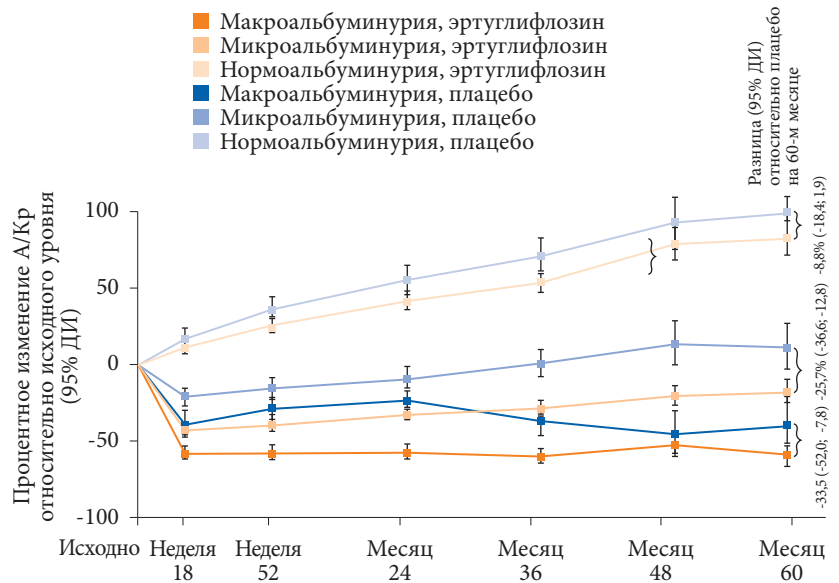
Рис. 6. Прогрессирование и регрессирование микроальбуминурии

- CANVAS Trials Program – устойчивое снижение рСКФ на 40%, заместительная почечная терапия (диализ или трансплантация) или смерть от почечных причин (ОР 0,6);
- DECLARE-TIMI 58 – устойчивое снижение СКФ на $\geq 40\%$ до < 60 мл/мин/1,73 м² и/или терминальная стадия почечной недостаточности и/или почечная или сердечно-сосудистая смерть (ОР 0,53);
- VERTIS CV – почечная смерть, диализ/трансплантация или удвоение креатинина сыворотки по сравнению с исходным уровнем (ОР 0,81; $p = 0,08$).

Несмотря на то что все исследования достоверно подтвердили нефропротективное действие различных препаратов группы ингибиторов SGLT2, в исследовании VERTIS CV недостоверная тенденция была показана только в первоначальном анализе конечной почечной точки [29, 30].

Первичные данные сравнения показали, что эртуглифлозин является единственным представителем из четырех изученных ингибиторов SGLT2, который не имел статистической значимости для заранее определенной комбинированной конечной почечной точки. Определение событий, составляющих композитную конечную точку почек, отличалось от определения в других исследованиях сердечно-сосудистых и ренальных исходов. При изменении заданных параметров по вторичной почечной точке в исследовании VERTIS CV нефропротективная эффективность эртуглифлозина достоверно доказана (терапия эртуглифлозином на 34% снижает риск достижения вторичной конечной почечной точки) [23]. Вместе с тем дополнительный анализ изменения рСКФ и динамика А/Кр четко

продемонстрировали положительное влияние применения эртуглифлозина в обеих дозах на скорость снижения СКФ и динамику А/Кр по сравнению с плацебо [23]. Хотя, возможно, эти противоречивые данные по различным препаратам не кажутся связанными с различиями в изученных параметрах, поскольку фармакодинамические результаты по HbA1c, артериальному давлению и массе тела были одинаковыми во всех исследованиях. Вместе



Примечание. А/Кр – альбумин-креатининовое соотношение. ДИ – доверительный интервал.

Рис. 7. Среднее изменение альбуминурии (геометрическое среднее) в зависимости от исходной выраженности альбуминурии



с тем после дополнительного анализа исследования VERTIS CV (изменение вторичных конечных почечных точек) результаты положительного влияния на почки были достоверно получены и сравнимы с исследованием DECLARE-TIMI 58 (в котором заданы аналогичные вторичные конечные почечные точки).

В результате исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и CREDENCE обстоятельно и подробно изучен профиль безопасности ингибиторов SGLT2, при этом добавление данных исследования VERTIS CV существенно не изменило риск для какого-либо конкретного нежелательного явления и подтвердило безопасность эртуглифлозина [31, 32].

По результатам дополнительного анализа исследования VERTIS CV и пересмотра вторичных конечных почечных точек, сравнимых с другими исследованиями, эффекты эртуглифлозина в плане нефропротективного действия согласуются с другими препаратами группы ингибиторов SGLT2.

Данные, полученные в итоге детального анализа исследования VERTIS CV, согласуются с результатами других РКИ по эртуглифлозину: VERTIS MET и VERTIS SU. Так, применение эртуглифлозина вызывало снижение рСКФ в начальном периоде наблюдения с последующим улучшением рСКФ с повышением по сравнению с исходным уровнем через два года наблюдения. Вместе с тем в группе плацебо рСКФ динамически снижалась весь период наблюдения при сопоставимых данных по уровню HbA1c.

Результаты динамического разнообразия колебания рСКФ (снижение в начале терапии и последующее стойкое увеличение), описанное в исследованиях VERTIS CV, VERTIS MET, VERTIS SU, коррелируют с данными других, более крупных РКИ по ингибиторам SGLT2: применение этой группы препаратов способствует резкому снижению рСКФ [33, 34], которое происходит даже после однократного приема препарата [35] и имеет тенденцию возвращаться к исходному уровню с течением времени. Важно отметить, что после двух-четырёхнедельного периода «вымывания» рСКФ имеет тенденцию возвращаться к исходному уровню даже после длительных периодов терапии [36, 37].

Характерное раннее снижение рСКФ наблюдается как у пациентов с нормальной функцией почек, так и у пациентов с ХБП 2–4-й стадии [36, 38].

Считается, что эти изменения функции почек отражают известные гемодинамические эффекты ингибиторов SGLT2 почечной микроциркуляции. При применении препаратов этой группы увеличивается выведение Na^+ с мочой (что определяется усилением его транспорта в дистальный каналец почки), тем самым активируются механизмы, вызывающие сужение приводящей артериолы. В результате внутриклубочковое давление снижается и СКФ падает [11].

Наряду с этим терапия эртуглифлозином в исследованиях VERTIS MET, VERTIS SU вызывала боль-

шее снижение А/Кр во всех измеренных временных точках вплоть до 104-й недели наблюдения (что согласуется с данными, полученными в VERTIS CV) при сходном уровне HbA1c по сравнению с плацебо и данный показатель сохранялся более низким даже по истечении трех лет клинических исследований [39, 40].

Профиль долгосрочной почечной безопасности эртуглифлозина в целом соответствует результатам исследований других ингибиторов SGLT2 и подразумевает отсутствие по сравнению с плацебо увеличения частоты развития острой почечной недостаточности, включая острое поражение почек [29, 41].

Заключение

При первичном анализе данных, полученных в исследовании VERTIS CV, не была доказана заданная в начале гипотеза превосходства (superiority) по иерархически тестируемой комбинации конечной почечной точке (время до первого момента удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, диализа/трансплантации или смерти по причине заболеваний почек), при проведении вторичного анализа и выбора иной вторичной конечной комбинационной точки (сравнимой с аналогичными конечными точками по другим РКИ) были убедительно продемонстрированы следующие эффекты эртуглифлозина на функции почек у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями:

- в сравнении с плацебо применение эртуглифлозина достоверно снижает совокупный риск почечных событий на 34% (по вновь заданной вторичной конечной почечной точке);
- применение эртуглифлозина ассоциировано с доказанным нефропротективным эффектом в виде менее выраженного снижения рСКФ с течением времени и положительной динамикой изменения А/Кр по сравнению с плацебо в общей изучаемой совокупности, а также у пациентов, стратифицированных по статусу альбуминурии;
- динамика рСКФ и А/Кр за все время наблюдения, а также прогрессирование/регрессия альбуминурии, выявленные при использовании эртуглифлозина в рамках исследования VERTIS CV, сопоставимы с данными других РКИ при изучении различных препаратов группы ингибиторов SGLT2.

Эффекты ингибиторов SGLT2 на почечные исходы с влиянием на снижение темпа и риска прогрессирования хронической болезни почек в значительной степени одинаковы для всех исследованных препаратов в классе. Появляющиеся сегодня доказательные исследования все в большей степени убеждают медицинское сообщество в необходимости приоритетного использования ингибиторов SGLT2 независимо от соображений контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений, что поддерживается отечественными и западными эндокринологическими рекомендациями [42].



Литература

1. *Joanne B.C., Jose C.F.* Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications // *Nat. Rev. Nephrol.* 2020. Vol. 16. № 7. P. 377–390.
2. *Sabouret P., Giuseppe G., Angoulvant D. et al.* The interplay between cardiology and diabetology: a renewed collaboration to optimize cardiovascular prevention and heart failure management // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2020. Vol. 6. № 6. P. 394–404.
3. *Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В.* Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований // *Сахарный диабет.* 2018. Т. 21. № 3. С. 193–205.
4. *Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С.* Диабетическая нефропатия: о чем должен помнить кардиолог // *Consilium Medicum.* 2021. Т. 23. № 1. С. 20–24.
5. *Фролов Д.В., Крюков Е.В., Герасименко М.Ю. и др.* Комбинированная физическая терапия диабетической ангиопатии // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2020. Т. 19. № 1. С. 25–31.
6. *Erica O.M., Bisognano J.* Combo therapy in hypertension: still more to ACCOMPLISH after all these years // *Am. J. Hypertens.* 2021. Vol. 34. № 5. P. 459–462.
7. *Za'abi M.A., Salam S.A., Suleimani Y.A.* Effects of repeated increasing doses of cisplatin as models of acute kidney injury and chronic kidney disease in rats // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2021. Vol. 394. № 2. P. 249–259.
8. *Toshiaki O., Zoungas S., Jun M. et al.* Intensive glucose-lowering and the risk of vascular events and premature death in patients with decreased kidney function: the ADVANCE trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2019. Vol. 22. № 3. P. 452–457.
9. *Li X., Duolikun N., Cheng F. et al.* Road to hierarchical diabetes management at primary care (ROADMAP) study in China: protocol for the statistical analysis of a cluster randomized controlled trial // *JMIR Res. Protoc.* 2020. Vol. 9. № 4. P. e8333.
10. *Morris A., Nayak A., Ko Y.-A. et al.* Racial differences in diuretic efficiency, plasma renin, and rehospitalization in subjects with acute heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2020. Vol. 13. № 7. P. e006827.
11. *Салухов В.В., Котова М.Е.* Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2019. Т. 8. № 3. С. 61–74.
12. *Вербовой А.Ф., Пащенко А.В., Вербовая Н.И. и др.* Современные подходы к управлению факторами сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Терапевтический архив.* 2018. Т. 90. № 8. С. 113–117.
13. *Салухов В.В., Демидова Т.Ю.* Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском // *Сахарный диабет.* 2016. Т. 19. № 6. С. 494–510.
14. *Fitchett D., Zinman B., Wanner C. et al.* Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. № 19. P. 1526–1534.
15. *Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al.* The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)-TIMI 58 trial // *Am. Heart J.* 2018. Vol. 200. P. 83–89.
16. *Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al.* Optimising the analysis strategy for the CANVAS Program – a pre-specified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials // *Diabet. Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 7. P. 926–935.
17. *Салухов В.В., Ильинская Т.А.* Новый ингибитор SGLT2 эртуглифлозин: безопасная эффективность в управлении сахарным диабетом 2-го типа // *Медицинский совет.* 2020. № 7. С. 32–41.
18. *Markham A.* Ertugliflozin: first global approval // *Drugs.* 2018. Vol. 78. № 4. P. 513–519.
19. *Cannon C.P., McGuire D.K., Pratley R. et al.* Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV) // *Am. Heart J.* 2018. Vol. 206. P. 11–23.
20. *Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф.* Место глифлозинов в управлении сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека.* 2019. Vol. 26. № 4. С. 105–110.
21. *Cherney D., Charbonnel B., Cosentino F. et al.* Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial // *Diabetologia.* 2021. Vol. 64. № 6. P. 1256–1257.
22. *Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S. et al.* Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes // *NEJM.* 2020. Vol. 383. № 15. P. 1425–1435.
23. *Cherney D.Z., Pratley R.E., Charbonnel B. et al.* The VERTIS CV trial. Cardiovascular outcomes following ertugliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease. Presentation at: the 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; September 21–25, 2020; Virtual Scientific Sessions // <https://www.easd.org/annual-meeting/easd-2020.html>.
24. *Cherney D., Charbonnel B., Cosentino F. et al.* Effect of ertugliflozin on initial eGFR decline and chronic slope: analyses from the VERTIS CV trial. Presented at: American Society of Nephrology Annual Meeting; October 22–25, 2020; Virtual Scientific Session // <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2020/program-annual.aspx?day=Sunday>.
25. *Inker L.A., Heerspink H.J.L., Tighiouart H. et al.* GFR slope as a surrogate end point for kidney disease progression in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects of randomized controlled trials // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. Vol. 30. № 9. P. 1735–1745.
26. *Zelniker T.A., Wiviott D.S., Raz I. et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials // *Lancet.* 2019. Vol. 393. № 10166. P. 31–39.



27. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2020. Т. 23. № 5. С. 475–491.
28. Arnott C., Li O., Kang A. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // J. Am. Heart Assoc. 2020. Vol. 9. № 3. P. e014908.
29. Neal B., Perkovic V., Mahaffey W.K. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // NEJM. 2017. Vol. 377. № 7. P. 644–657.
30. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // NEJM. 2019. Vol. 380. № 4. P. 347–357.
31. Mc Guire D.K., Weichung J.S., Francesco C. et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis // JAMA Cardiology. 2021. Vol. 6. № 2. P. 148–158.
32. Neuen B.L., Young T., Heerspink H.J.L. et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // Lancet Diabetes Endocrinol. 2019. Vol. 7. № 11. P. 845–854.
33. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes // NEJM. 2016. Vol. 375. № 4. P. 323–334.
34. Neuen B.L., Ohkuma T., Neal B. et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function // Circulation. 2018. Vol. 138. № 15. P. 1537–1550.
35. Bjornstad P., Laffel L., Tamborlane W.V. et al. Acute effect of empagliflozin on fractional excretion of sodium and eGFR in youth with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 8. P. 129–130.
36. Barnett A.H., Mithal A., Manassie J. et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2. № 5. P. 369–384.
37. Grunberger G., Camp S., Johnson J. et al. Ertugliflozin in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: the VERTIS RENAL randomized study // Diabetes Ther. 2018. Vol. 9. № 1. P. 49–66.
38. Yale J.F., Bakris G., Cariou B. et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 10. P. 1016–1027.
39. Cherney D.Z.I., Zinman B., Inzucchi S.E. et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2017. Vol. 5. № 8. P. 610–621.
40. Cherney D.Z.I., Heerspink H.J.L., Frederich R. et al. Effects of ertugliflozin on renal function over 104 weeks of treatment: a post hoc analysis of two randomised controlled trials // Diabetologia. 2020. Vol. 63. № 6. P. 1128–1140.
41. Pratley R.E., Dagogo-Jack S., Cannon C.P. et al. The VERTIS CV trial. Cardiovascular outcomes following ertugliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease. Presentation at: 80th Annual American Diabetes Meeting; June 12-16, 2020; Virtual Scientific Sessions // <https://professional.diabetes.org/scientific-sessions>.
42. Аметов А.С., Пьяных О.П. Юбилейный конгресс Американской диабетической ассоциации (ADA 2020): что нового в диабетологии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9. № 3. С. 6–10.

Renoprotective Effects of Ertugliflozin in the Findings of the VERTIS CV Study and Its Secondary Analysis

V.V. Salukhov, PhD, E.A. Kovalevskaya, PhD, T.A. Ilyinskaya, PhD

Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Contact person: Vladimir V. Salukhov, vlasaluk@yandex.ru

The drugs of the group of inhibitors SGLT2 (sodium glucose transporter) used in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM) have proven their safety and efficacy as modern antihyperglycemic agents as a result of many randomized clinical trials (RCTs). The mechanisms of additional properties of drugs in this group are being actively studied, but at the same time they have already been reliably confirmed by numerous clinical studies. VERTIS CV is one of the longest-running studies, lasting 6 years, studying the cardiorenal safety and efficacy of a new drug in the SGLT2 inhibitor group, ertugliflozin. However, after completion of the protocol, it was found that the primary hypothesis of «superiority» for secondary endpoints (death due to kidney disease, dialysis/transplantation, doubling of serum creatinine level from baseline) did not show statistically significant confirmation.

This article presents the results of a secondary analysis of the VERTIS CV study. Detailed analysis was performed for a different specified secondary renal endpoint (stable decrease in eGFR by 40%, chronic dialysis/transplantation or death due to kidney disease), as a result of which nephroprotection of ertugliflozin was reliably proven. Separate indicators of renal function were also analyzed: calculated glomerular filtration rate (eGFR), albumin/creatinine ratio (A/Cr). As a result of a detailed assessment of renal function, the positive effect of ertugliflozin on the dynamics of the deterioration of eGFR and an increase in A/Cr was reliably established. The obtained results are consistent with the data of other RCTs of drugs of the group of SGLT2 inhibitors.

Key words: diabetes mellitus, ertugliflozin, nephroprotection, SGLT2 inhibitor, renal endpoints

ДОСТИГАЯ ЦЕЛИ

со СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)



Стиглатра
(эртуглифлозин)

Реклама

ИНГИБИТОР НГЛТ-2 ОТ КОМПАНИИ MSD ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА^{1,2}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Стиглатра. 2. Регистрационное удостоверение № ЛП-005959 от 02.12.2019.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)

Стиглатра (эртуглифлозин): таблетки 5 мг, таблетки 15 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эртуглифлозину или любому другому из компонентов лекарственного препарата; Тяжелая степень печеночной недостаточности (данные по эффективности и безопасности отсутствуют); Нарушение функции почек с рСКФ устойчиво ниже 45 мл/мин/1,73 м² или с клиренсом креатинина менее 45 мл/мин или пациенты на диализе; Диабетический кетоацидоз; Сахарный диабет 1 типа; Детский возраст до 18 лет; Беременность и период грудного вскармливания; Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** нарушение функции почек с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина < 60 мл/мин (для начала терапии). **Особые указания.** До начала терапии оценить состояние ОЦК и при необходимости провести его коррекцию. Может наблюдаться симптоматическая гипотензия, особенно у пациентов с нарушением функции почек (рСКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина меньше 60 мл/мин), пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), пациентов, принимающих диуретики или у пациентов, получающих антигипертензивную терапию с гипотензией в анамнезе. При подозрении на диабетический кетоацидоз лечение эртуглифлозином следует немедленно прекратить. Препарат Стиглатра не следует начинать применять у пациентов с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин. Прием препарата Стиглатра следует прекратить, если рСКФ стабильно меньше 45 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина стабильно меньше 45 мл/мин. Может повышать риск гипогликемии при использовании в комбинации с инсулином и/или препаратом секретагогом инсулина. Выведение глюкозы почками может сопровождаться повышением риска инфекций мочевыводящих путей. **Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции.** НР, возникшие за время клинических исследований: очень часто – вульвовагинальные грибковые инфекции и другие грибковые инфекции половых органов у женщин, часто – кандидозный баланит и другие грибковые инфекции половых органов у мужчин, гипогликемия, снижение ОЦК, учащенное мочеиспускание, вульвовагинальный зуд, жажда, изменение концентрации липидов сыворотки крови, повышение концентрации гемоглобина, повышение концентрации азота мочевины крови. **Показания:** у пациентов с СД 2 типа в возрасте 18 лет и старше в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля: в качестве монотерапии у пациентов, которым применение метформина не показано из-за непереносимости или противопоказаний; в качестве комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином) и препаратами инсулина при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

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



ООО «МСД Фармасьютикалс»

119021, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов»

Тел. +7 (495) 916-71-00, факс +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru

RU-STE-00090; 06-2021



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
21-23 октября 2021 года состоится

XX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетических заболеваний, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будет проходить конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 10 июля 2021 года.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЦЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Реклама

2021

Москва, 21-23 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XX Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82. E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru



Журнал для врачей различных специальностей «Эффективная фармакотерапия»

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



Журнал для врачей
«Национальная онкологическая программа 2030»



Журнал для организаторов здравоохранения

Hi + Med.
Высокие технологии в медицине

Реклама

+7 (495) 234-07-34

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3

www.medforum-agency.ru

info@medforum-agency.ru

Глибомет®

● Глибенкламид 2,5 мг ● Метформин 400 мг

ЕДИНСТВО ДВУХ НАЧАЛ¹

**Фиксированная
комбинация – уверенный
шаг навстречу комплаентности^{2,*}**

Реклама

Торговое наименование препарата: Глибомет®. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа (при недостаточности эффективности диетотерапии и предшествующей терапии производными сульфонилмочевины или бигуанидами, а также другими пероральными гипогликемическими средствами). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины, производным сульфонамида, а также к другим компонентам препарата; сахарный диабет 1 типа; состояние после резекции поджелудочной железы; кишечная непроходимость, парез желудка; тяжелая недостаточность коры надпочечников; одновременное применение с бозентаном; гестационный диабет; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома; диабетическая кома; лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе); состояния, сопровождающиеся нарушением всасывания пищи и развитием гипогликемии; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести; острые состояния, которые могут привести к изменению функции почек; дегидратация, тяжелая инфекция, шок; внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных средств; почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин); состояния, требующие проведения инсулинотерапии (инфекционные заболевания, гангрена, обширные хирургические вмешательства, травмы, острая массивная кровопотеря, обширные ожоги и другие); острые или хронические состояния, сопровождающиеся гипоксией тканей (сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок, нарушение кровообращения в периферических артериях, тяжелые заболевания дыхательных путей); период 48 ч до начала и 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (в т.ч. ангиография или урография); период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения хирургических вмешательств; тяжелые дистрофические заболевания (миотоническая дистрофия, липодистрофия); лейкопения; порфирия; хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; соблюдение строгой низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут.), голодание; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; одновременное применение с миконазолом. Не рекомендуется применять препарат у пациентов старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, в связи с повышенным риском развития лактоацидоза. **С осторожностью.** Лихорадочный синдром; заболевания щитовидной железы (с нарушением функции); гипопункция передней доли гипофиза и/или недостаточность коры надпочечников; тяжелая физическая работа (риск развития лактоацидоза); дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. **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, при постепенном подборе дозы до достижения устойчивой нормализации концентрации глюкозы в плазме крови. Максимальная суточная доза – 6 таблеток препарата Глибомет®. **Особые группы пациентов.** У пожилых пациентов, ослабленных или недовающих больных, а также у пациентов с нарушенной функцией почек или печени, начальная и поддерживающая дозы препарата Глибомет® должны быть снижены из-за риска возникновения гипогликемии. Кроме того, необходимость коррекции дозы препарата Глибомет® следует рассматривать в случае изменения массы тела или образа жизни пациента. **Условия отпуска.** По рецепту. **Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Глибомет® П N012183/01-120919. Информация для специалистов здравоохранения.**

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»
123317, 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. Инструкция по применению препарата Глибомет®
П N012183/01-120919

2. Melikian C et al. Clin Therap 2002;24(3): 460-467

* При переходе на прием фиксированной комбинации «глибенкламид+метформин»

RU-GLL-04-2021_v.1_print_Одобрено_03.2021