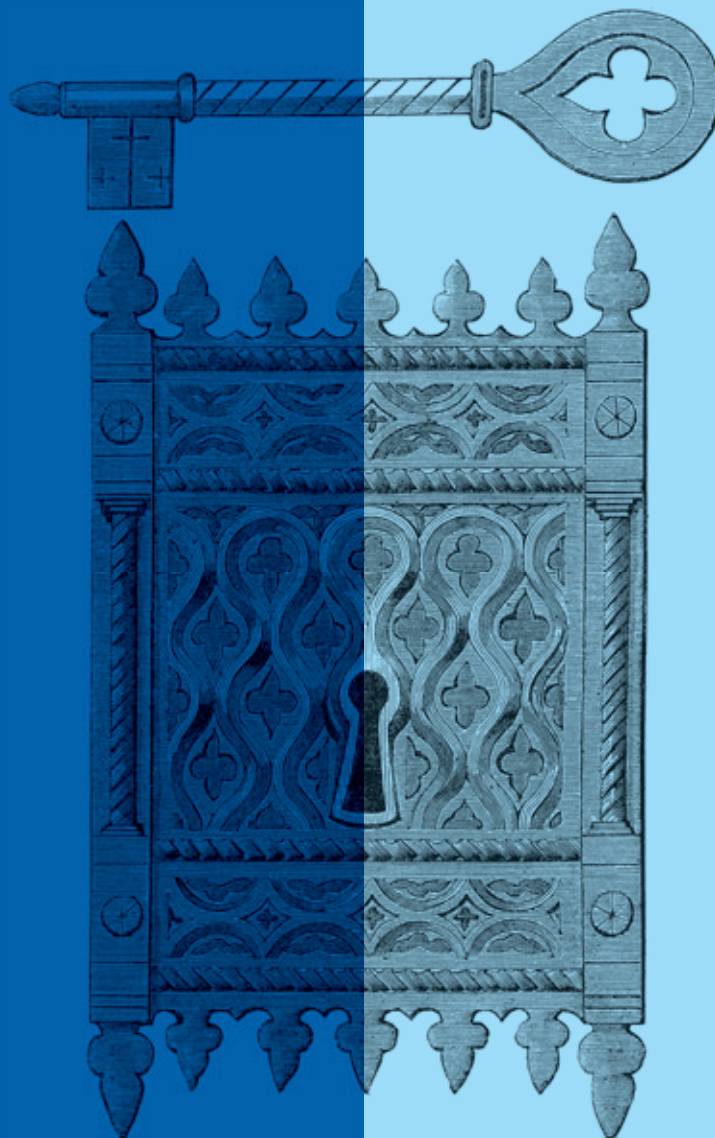


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эндокринология №4–5, 2016



№

37

Эффективность
и безопасность
препарата Кокарнит
при диабетической
полинейропатии

6

Преимущества
базального инсулина
длительного действия
Туджео СолоСтар

26

Новые возможности
таргетной терапии
остеопороза

44



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ADVANCE-ON¹

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PRETERAX AND DIAMCHON MR CONTROLLED EVALUATION POST-RIVAL OBSERVATIONAL STUDY

10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

ДИАБЕТОН® МВ 60



Шаг вперед в лечении ваших пациентов с диабетом 2 типа:

- ➔ **Впервые выявленный диабет²**
- ➔ **Диабет, не контролируемый метформином²**
- ➔ **Снижение риска почечных осложнений¹**

Надежный

DIA 60

контроль

DIA 60

ГЛИКЕМИИ

На правах рекламы

Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ

Международное непатентованное название: Гликлазид. **Лекарственная форма.** Таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав.** Одна таблетка содержит: *Активное вещество:* гликлазид — 60,0 мг вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Гликлазид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приема внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулируя секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и C-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемодинамические эффекты. *Влияние на секрецию инсулина.* При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. *Профилактика осложнений сахарного диабета:* снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонилмочевины; сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); прием миконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); беременность и период кормления грудью (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»); возраст до 18 лет. В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Диабетон® МВ не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Не рекомендуется применять в комбинации с фенилбутаноном или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью.** Пожилой возраст, нерегулярное и/или несбалансированное питание, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, гипотиреоз, надпочечниковая или гипопитуитарная недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), алкоголизм. **Беременность и период кормления грудью.** Опыт применения гликлазида во время беременности отсутствует. Кормление грудью во время терапии препаратом противопоказано. **Способ применения и дозы.** Препарат предназначен только для лечения взрослых. Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2 – 2 таблетки) в один прием. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая. При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день. Как и в отношении других гипогликемических лекарственных средств, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и HbA_{1c}. **Побочное действие.** Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. *Гипогликемия.* Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, препарат Диабетон® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. *Другие побочные эффекты.* Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** При передозировке производными сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия. Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии: Миконазол, Фенилбутанол, Этанол®; 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: Даназол, Хлорпромазин, Глюкокортикостероиды, Ритодрин, сальбутамол, тербуталин (внутривенное введение); 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: Антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. *Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.

1. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560–2572.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Диабетон МВ, 2013 год

АО «Сервье»



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел. (495) 937 0700, факс: (495) 937 0701.

Эффективная
фармакотерапия. 37/2016.
Эндокринология. № 4–5

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления «Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления «Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (g.manukyan@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 17 500 экз.

Выходит 8 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

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 Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

Акку-Чек Перформа: новый глюкометр высокого качества по антикризисной цене 4

Клинические исследования

А.М. МКРТУМЯН, Т.Н. МАРКОВА, С.В. ПОДАЧИНА
Возможность применения препарата Кокарнит при лечении диабетической полинейропатии 6

И.И. ДУБИНИНА, С.В. БЕРСТНЕВА, М.Н. КУЗИН, В.В. БАРАНОВ
Глибенкламид в лечении сахарного диабета 2 типа с диабетической нейропатией 12

Клиническая эффективность

О.А. ЮНИЛАЙНЕН
Тревожные расстройства у больных сахарным диабетом 18

А.М. МКРТУМЯН, Л.В. ЕГШАТЯН
Новый базальный инсулин длительного действия Туджео СолоСтар®: преимущества для пациента 26

Обзор

О.М. СМИРНОВА, И.В. КОНОНЕНКО
Гипогликемическая терапия сахарного диабета 2 типа: проблемы долгосрочной безопасности 32

Медицинский форум

Остеопороз: современное состояние проблемы и пути ее решения 44

Ключевые факторы успеха длительного лечения остеопороза 50

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR,

S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,

Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,

Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,

V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,

M.V. SHESTAKOVA, V.P. SMETNIK,

O.M. SMIRNOVA, V.A. TERESCHENKO,

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

G. MANUKYAN

g.manukyan@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Date

- Accu-Chek Performa:
a New High-Quality Blood Glucose Meter at Anti-Crisis Price 4

Clinical Studies

- A.M. MKRTUMYAN, T.N. MARKOVA, S.V. PODACHINA
The Possibility of Using Cocarnit Drug in the Treatment
of Diabetic Polyneuropathy 6
- I.I. DUBININA, S.V. BERSTNEVA, M.N. KUZIN, V.V. BARANOV
Glibenclamide in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus
with Diabetic Neuropathy 12

Clinical Efficacy

- O.A. YUNILAYNEN
Anxiety Disorders in Patients with Diabetes Mellitus 18
- A.M. MKRTUMYAN, L.V. YEGSHATYAN
A Novel Basal Long-Acting Insulin Analog Toujeo SoloStar®:
Benefits for a Patient 26

Review

- O.M. SMIRNOVA, I.V. KONONENKO
Antidiabetic Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus:
Problems of Long-Term Safety 32

Medical Forum

- Osteoporosis: Current Status of the Problem and Ways
for Its Solution 44
- Key Factors of Success in Long-Term Treatment of Osteoporosis 50

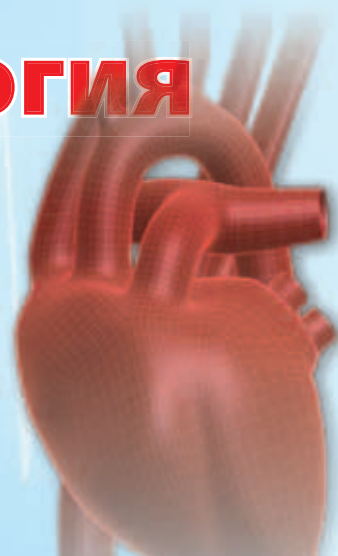
Кардиоэндокринология ЦФО

9

ноября 2016 г.
г. Москва

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЭНДОКРИНОЛОГИИ»

г. Москва, Центральный дом ученых РАН,
ул. Пречистенка, д. 16



В Центральном доме ученых РАН 9 ноября 2016 г. состоялась конференция, посвященная актуальным вопросам кардиоэндокринологии. Актуальность обозначенной тематики обусловлена ростом заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, а также увеличением кардиологических рисков на фоне данных заболеваний. На конференции присутствовали не только эндокринологи и кардиологи, но и терапевты.

Доклад профессора А.М. Мкртумяна был посвящен новому сахароснижающему препарату Форсига (компания «Астра-Зенека») с выраженным гипогликемическим действием и хорошим профилем кардиологической безопасности.

Доцент А.В. Зилов рассказал о новых возможностях известного препарата метформин (компания «Берлин-Хеми/А. Менарини» – золотой партнер конгресса) в лечении больных диабетом и метаболическим синдромом.

Профессор А.Г. Евдокимова представила новые комбинированные многокомпонентные гипотензивные препараты, отличающиеся удобством в применении, а следовательно, повышающие приверженность пациентов лечению.

Профессор Р.И. Стрюк поделилась опытом коррекции гипертензии у беременных с метаболическим синдромом.

Профессор О.М. Смирнова акцентировала внимание аудитории на целевых уровнях гликемии, к достижению которых должны стремиться больные сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца, а также на оптимальной терапии, способствующей этому.

Академик А.И. Мартынов подчеркнул целесообразность назначения статинов пациентам с сахарным диабетом, а также представил данные о клинической эффективности и безопасности оригинального розувастатина.

Особенностям профилактики и лечения синдрома диабетической стопы и возможностям ударно-волновой терапии были посвящены два доклада – профессоров И.В. Гурьевой и Ю.А. Васюка.

О подходах к лечению диабетической полинейропатии рассказал профессор А.М. Мкртумян.

Академик А.И. Мартынов обратил внимание на важность своевременной диагностики и лечения субклинического гипотиреоза участковым терапевтом.

Поликлинический эндокринолог М.И. Свиридова поделилась с участниками мероприятия собственным опытом коррекции эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете 2-го типа.

Темой двух заключительных докладов стали лечение и профилактика остеопороза. Заведующая отделом активного долголетия Л.А. Марченкова рассказала о возможностях новых комплексных препаратов кальция и витамина D, бисфосфонатов и методах реабилитации пациентов. Профессор А.М. Мкртумян проанализировал методы профилактики и лечения остеопороза с использованием бисфосфонатов пролонгированного действия.

В ходе конференции докладчики ответили на вопросы участников.

Запланированная программа конференции была успешно выполнена.

Платиновый партнер конгресса – компания «АстраЗенека».

AstraZeneca 





Акку-Чек Перформа: новый глюкометр высокого качества по антикризисной цене*

В сентябре 2016 г. компания «Рош Диабетес Кеа Рус» вывела на российский рынок второе поколение хорошо известного потребителю глюкометра Акку-Чек Перформа. Глюкометр характеризует высокая точность измерений и простота использования. Для работы нового глюкометра не требуется кодирования и первоначальных установок.

Опрос больных сахарным диабетом, вынужденных ежедневно самостоятельно контролировать уровень глюкозы крови, показал, что главными требованиями к глюкометрам являются простота, надежность и удобство использования. Как отметили респонденты, прибор должен помогать управлять диабетом, не создавая дополнительных сложностей и не нарушая привычного ритма жизни. К сожалению, только незначительное количество глюкометров дают такую возможность. Часть из них может быть сложна в использовании либо не имеет достаточного количества функций для эффективного контроля диабета, либо неточна¹. Действительно, применение при разработке глюкометров высоких технологий, призванных упростить процедуру самоконтроля глюкозы крови, для многих пациентов обуславливает необходимость обучения пользованию приборами и, следовательно, дополнительное расходование тест-полосок. Новый Акку-Чек Перформа позволяет приступить к измерению

сразу же после открытия упаковки, поскольку кодирования или первоначальной настройки не требуется. Для удобства пользователей на сайте www.accu-check.ru и канале YouTube в Интернете доступны видеоруководства по использованию прибора. Кроме того, результаты измерений, проведенных с помощью глюкометра Акку-Чек Перформа, характеризуются высокой точностью, что обеспечивается многочисленными внутренними проверками работы системы. Точность измерений, по данным исследований, превосходит требования международного стандарта ISO 15197:2013 к точности систем для контроля уровня глюкозы крови². Точные результаты измерений позволяют принимать верные решения об изменении тактики лечения, диеты, физической активности и, как следствие, снизить риск развития осложнений диабета в долгосрочной перспективе³. У нового глюкометра Акку-Чек Перформа появились новые функции. В частности, прибор может напоминать о необходимости проведения измерений до и после еды.

В памяти глюкометра сохраняются результаты 500 последних измерений. Он может рассчитать средние значения за 7, 14, 30 и 90 дней. Это позволяет не только успешно контролировать уровень глюкозы крови, но и оценить влияние на него питания, физической активности, режима дня. Как следствие, пациент начинает лучше понимать свое заболевание.

Второе поколение глюкометров Акку-Чек Перформа, так же как первое, имеет эргономичный прорезиненный корпус, большой дисплей для легкого считывания информации, удобный для нажатия кнопки. Для измерений применяются крупные тест-полоски. Трое из четырех пользователей отдали предпочтение тест-полоскам Акку-Чек Перформа из-за простоты и удобства использования^{4,5}.

Таким образом, новый глюкометр Акку-Чек Перформа – это прибор для пациентов с диабетом, позволяющий быстро и эффективно контролировать уровень глюкозы крови. 🌐

Источник:

ООО «Рош Диабетес Кеа Рус»

* Цена производителя снижена на 39% по сравнению с ценой производителя на глюкометр Акку-Чек Перформа Нано в 2016 г.

¹ Фрекманн Г., Шмид К., Баум Старк А. и др. Оценка точности 43 систем, используемых для самостоятельного контроля уровня глюкозы крови, согласно стандарту DIN EN ISO 15197 // J. Diabetes Sci. Technol. 2012. Т. 6. № 5. С. 1060–1075.

² Системы диагностические 'in vitro'. Требования к системам мониторинга наблюдения за концентрацией глюкозы крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. ISO 15197:2013 // www.iso.org/iso/ru/catalogue_detail?csnumber=54976.

³ Эффект интенсивной терапии диабета на развитие и прогрессирование долгосрочных осложнений при инсулин-зависимом сахарном диабете. Научная группа исследования по контролю диабета и его осложнений // Медицинский журнал Новой Англии. 1993. Т. 329. № 14. С. 977–986.

⁴ Отчет об использовании тест-полосок разного размера системы самоконтроля уровня глюкозы крови – влияние размера тест-полосок на простоту использования при измерении уровня глюкозы крови. IDT-1121-RM.

⁵ Вестхофф А., Шмид К., Зеч Д. и др. Взаимосвязь между размером и эффективностью тест-полоски, используемой для самостоятельного контроля уровня глюкозы крови. Статья представлена на 47-м ежегодном собрании Немецкого общества борьбы с диабетом (DDG); май 2012 года; г. Штуттгарт, Германия. Постер ЛБ-7.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Мы сделали высокое качество доступным



Новый глюкометр
Акку-Чек Перформа
по антикризисной цене**



**Акку-Чек
Клуб**

Получайте бонусы за покупки!

www.accu-chek.ru/club

Информационный центр: 8-800-200-88-99

Акку-Чек является товарным знаком Рош. Реклама.
Рег. уд. №ФСЗ 2008/01306
Номер материала BGM-HCP-82 Version 1
* Подробности на сайте www.narodnaya marka.ru
**Цена производителя снижена на 39%
по сравнению с ценой производителя
на глюкометр Акку-Чек Перформа Нано в 2016 году

АККУ-ЧЕК®



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

² Городская
клиническая
больница № 52,
Москва

Возможность применения препарата Кокарнит при лечении диабетической полинейропатии

А.М. Мкртумян¹, Т.Н. Маркова^{1,2}, С.В. Подачина¹

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

Диабетическая полинейропатия – осложнение сахарного диабета, развивающееся, наряду с другими осложнениями (ангиопатия), в результате хронической гипергликемии. Достижение нормогликемии является главным условием профилактики и лечения диабетических осложнений. К сожалению, поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови удается у небольшого числа больных, что диктует необходимость поиска лекарственных средств, препятствующих токсическому влиянию глюкозы на ткани. Одним из таких препаратов считается Кокарнит, доказавший свою эффективность в ряде исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет, ангиопатия, полинейропатия, Кокарнит

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – осложнение сахарного диабета (СД), которое наряду с другими осложнениями (ангиопатия) является следствием хронической гипергликемии. Заболевание обуславливает развитие синдрома диабетической стопы (язва, гангрена, ложный сустав), безболевых форм инфаркта миокарда, поражение желудочно-кишечного тракта и урогенитальные расстройства.

Диабетическая периферическая полинейропатия (ДППН) характеризуется комплексом клинических проявлений, имеет четкие диагностические критерии и служит маркером висцеральной, в частности опасной для жизни кардиальной, диабетической нейропатии [1, 2].

В настоящее время однозначные данные о распространенности ДПН отсутствуют. Считается, что в среднем более 50% пациентов с СД страдают указанным забо-

леванием. Среди факторов риска развития выделяют длительность СД, продолжительность периодов выраженной гипергликемии, уровень гликированного гемоглобина, наличие сердечно-сосудистой патологии, артериальной гипертензии, употребление алкоголя, курение. Так, распространенность ДППН при длительности СД до пяти лет и более 30 лет возрастает с 14 до 44% соответственно. Риск развития ДПН повышается на 10–15% при увеличении уровня глюкозы натощак на 1 ммоль/л или гликированного гемоглобина на 1%.

На данный момент существуют две взаимодополняющие гипотезы развития ДПН: метаболическая и сосудистая. Однако необходимо помнить, что ключевая роль в патогенезе принадлежит хронической гипергликемии, которая запускает каскад биохимических реакций, приводящих к дегенерации и демиелинизации нервных

волокон. Свой вклад в развитие ДПН вносит и гипогликемия. Так, частые эпизоды тяжелой гипогликемии ассоциируются с демиелинизацией нервного волокна и патологией переднего рога серого вещества спинного мозга [3].

Некоторые ученые считают, что на ранних стадиях развития заболевания преобладают метаболические факторы, они также превалируют при диффузном повреждении нервов, на поздних стадиях и при фокальных нейропатиях увеличивается роль сосудистых [4].

В основе метаболической теории патогенеза лежит активация полиолового пути обмена глюкозы, что приводит к накоплению сорбитола. Как следствие, отек тканей как нервной, так и сосудистой стенки, нарушение эндоневрального кровотока и гипоксия нервов. Важно отметить, что в норме только 1–2% глюкозы превращается в сорбитол, в условиях гипергликемии скорость данного процесса увеличивается в семь – десять раз. Активация полиолового пути влияет также на образование оксида азота (NO) внутри клеток. Известно, что при уменьшении концентрации данного высокоактивного радикала снижается интраневральный кровоток, в результате замедляется скорость проведения возбуждения по нервному волокну. Данный механизм определяет начальные изменения периферической нервной системы в ответ на гипергликемию [4–6]. Еще один патобиохимический путь повреждения – увеличение образо-



вания конечных продуктов гликирования. Это приводит к нарушению структуры базальной мембраны капилляров, внутриклеточных белков, в том числе митохондриальных, процессов окисления глюкозы с развитием окислительного стресса [7, 8]. Окислительному стрессу в последние годы отводится особое место в патогенезе ДППН. Повышенная продукция свободных радикалов и сниженная антиоксидантная защита – важная патофизиологическая характеристика СД. Окислительный стресс лежит в основе развития и микрососудистых осложнений, и прогрессирования атеросклероза [7, 9].

Клинически ДППН проявляется снижением чувствительности всех модальностей в дистальных отделах ног, ахилловых и коленных рефлексов, слабостью мышц голени и стопы [3, 10].

Кроме того, очень часто хроническим заболеваниям, в том числе сахарному диабету, сопутствует астеновегетативный синдром (fatigue sindrom). Он характеризуется повышенной утомляемостью, слабостью, раздражительностью, неспособностью концентрировать внимание, снижением удовлетворенности жизнью, работоспособности и обуславливает ухудшение качества жизни пациентов и снижение комплаентности лечению [11].

Особенность симптоматики ДППН затрудняет диагностику, как следствие, упускается время и процессы становятся необратимыми. По данным опроса врачей-хирургов, занимающихся оперативным лечением пациентов с синдромом диабетической стопы, 43–85% перенесших ампутацию конечности могли бы избежать этого, если бы профилактическая терапия была начата своевременно [4].

На сегодняшний день патогенетическая терапия заболевания предполагает прием препаратов, влияющих на окислительный стресс, и витаминов группы В [3, 4, 10].

Целью настоящего исследования стала оценка влияния препарата Кокарнит (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения) при

применении один раз в сутки внутримышечно в дозе 2 мл в течение девяти дней на динамику нейропатической симптоматики у больных диабетической полинейропатией. Задачи исследования:

- 1) изучение влияния препарата Кокарнит на нейропатическую симптоматику;
- 2) оценка влияния препарата Кокарнит на общее клиническое впечатление об изменении симптомов нейропатии и частоты побочных реакций.

Материал и методы

В исследование включено 34 пациента (14 мужчин и 19 женщин) с сахарным диабетом: СД 1 типа – у 4, СД 2 типа – у 29. Средний возраст участников составил $53,6 \pm 2,4$ [24,0–74,0] года, длительность диабета – $9,8 \pm 0,1$ [1,0–31,0] года. Каждый участник подписал информированное согласие на включение в клиническое исследование и обработку результатов обследования. Все пациенты получали основную сахароснижающую терапию: инсулин, пероральные сахароснижающие препараты, гипотензивные препараты, препараты для лечения сочетанных заболеваний. К схеме лечения был добавлен Кокарнит. Прием препаратов, содержащих витамины группы В и альфа-липоевую кислоту, не допускался.

Препарат Кокарнит представляет собой рационально подобранный комплекс метаболитических веществ и витаминов: трифосаденина динатрия тригидрат, кокарбоксилаза, цианокобаламин, никотинамид. Трифосаденина динатрия тригидрат является производным аденозина, стимулирует метаболитические процессы. Вещество оказывает вазодилатирующее воздействие, в том числе на коронарные артерии и артерии головного мозга. Улучшает метаболизм и энергообеспечение тканей. Обладает гипотензивным и антиаритмическим действием. Под влиянием аденозинтрифосфата снижается артериальное давление, расслабляется гладкая мускулатура, улучшается проведение нервных импульсов.

Кокарбоксилаза – кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамина (витамина В₁). Входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование альфа-кетокислот. Опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов. Снижает концентрацию молочной и пировиноградной кислот в организме, способствует усвоению глюкозы. Улучшает трофику нервной ткани. Цианокобаламин (витамин В₁₂) в организме превращается в метилкобаламин и 5-дезоксадеозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в превращении гомоцистеина в метионин и 8-аденозилметионин – ключевой реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований (следовательно, ДНК и РНК). В случае недостатка витамина его может замещать метилтетрагидрофолиевая кислота, при этом нарушаются фолиевопотребные реакции метаболизма. 5-дезоксадеозилкобаламин служит кофактором при изомеризации L-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА – важной реакции метаболизма углеводов и липидов. Дефицит витамина В₁₂ приводит к нарушению пролиферации быстро делящихся клеток кроветворной ткани и эпителия, а также образования миелиновой оболочки нейронов. Никотинамид – одна из форм витамина РР, участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание. Схема применения препарата Кокарнит предполагала внутримышечное введение 2 мл в течение девяти дней, затем – на 12-й, 15-й и 18-й день. Курс терапии – 12 инъекций.

Основные критерии оценки эффективности исследуемого препарата:

- 1) динамика нейропатической симптоматики по TSS (Total Symptom Score – общая оценка симптомов нейропатии);
- 2) нейропатической симптоматики по NIS-LL (Neuropathy Impairment Score – Lower Limb – шкала невропатических нарушений нижних конечностей);
- 3) показателей MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory – субъективная шкала оценки астении).

Основными критериями оценки эффективности исследуемого препарата:

- 1) динамика нейропатической симптоматики по TSS (Total Symptom Score – общая оценка симптомов нейропатии);
- 2) нейропатической симптоматики по NIS-LL (Neuropathy Impairment Score – Lower Limb – шкала невропатических нарушений нижних конечностей);
- 3) показателей MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory – субъективная шкала оценки астении).

эндокринология



Второстепенные показатели:

- 1) динамика общего клинического впечатления об изменении симптомов нейропатии по опроснику GCIC (Global Clinical Impression Change);
- 2) частота побочных эффектов терапии.

Продолжительность наблюдения составила 12 недель.

Другие виды лечения, назначаемые в течение исследования, отмечались в индивидуальной регистрационной карте пациентов.

Дизайн исследования предполагал три визита. Первый – включение в исследование (первый день), второй – через три дня после окончания курса инъекций (21-й день), третий – через 42 дня от начала терапии. Во время всех визитов состояние пациентов оценивалось по TSS,

NIS-LL, GCIC и MFI-20. Кроме того, во время первого и второго визитов проводились стандартные общий и биохимический анализы крови, третьего – сделано общее заключение об эффективности лечения: выраженное улучшение, умеренное улучшение, минимальное улучшение, без динамики, небольшое ухудшение, умеренное ухудшение, значительное ухудшение, а также о наличии побочных реакций. Исходя из полученных результатов рассчитывали среднее арифметическое (M), стандартную ошибку (m), относительную величину (p, %). Для подтверждения достоверности различий между выборками использовали t-критерий Стьюдента. Вероятность ошибки указывали как p и считали приемлемой при $p < 0,05$.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, имели клинические проявления ДППН. Так, 60,6% пациентов жаловались на умеренно выраженные боль, жжение, парестезии, онемение, 36,3% – выраженные их проявления (по TSS) (табл. 1). Через 21 день на фоне терапии препаратом Кокарнит у 54,1% больных зафиксировано снижение симптоматики ДППН до нормы, у 45,4% – до умеренно выраженной степени. К данному моменту выраженная симптоматика заболевания не отмечалась ни у одного пациента (табл. 1). Положительная динамика наблюдалась и во время третьего визита.

Средние показатели по TSS составили: первый визит – $6,32 \pm 0,8$ балла ($p < 0,001$), второй – $3,74 \pm 0,3$ балла, третий визит – $3,0 \pm 0,3$ балла ($p < 0,01$ между первым и третьим визитами).

Оценка нейропатического дефицита по NIS-LL (мышечная сила, рефлексы, тактильная, температурная, вибрационная, проприоцептивная чувствительность) показала, что исходно доля больных с выраженной нейропатией составляла 21,2%, умеренной – 69,8% (табл. 2). В результате проведенной терапии доля первых сократилась до 9,1%, вторых – до 48,4%. При этом количество пациентов с отсутствием нейропатического дефицита к концу исследования увеличилось с 9,1 до 30,3% (первый и третий визиты соответственно) (табл. 2). Необходимо отметить, что наиболее выраженный эффект лечения наблюдался через 21 день (второй визит). Через 42 дня зафиксировано замедление положительной динамики, однако число пациентов с умеренной нейропатией оставалось высоким.

Средние показатели по NIS-LL: первый визит – $10,1 \pm 0,8$ балла, второй – $6,8 \pm 0,7$ балла ($p < 0,01$), третий визит – $7,0 \pm 0,65$ балла ($p < 0,01$ между первым и третьим визитами). Динамика проявлений астении определялась по MFI-20. Данный опросник включает 20 вопросов для оценки общей, физической,

Таблица 1. Динамика нейропатической симптоматики по TSS на фоне терапии препаратом Кокарнит, %

Симптоматика	Первый визит	Второй визит	Третий визит	p между первым и вторым визитами	p между первым и третьим визитами
Норма (0–3 балла)	$3,0 \pm 2,9$	$54,1 \pm 8,7$	$63,6 \pm 8,4$	$< 0,001$	$< 0,001$
Умеренно выраженная (4–7 баллов)	$60,6 \pm 8,4$	$45,4 \pm 8,7$	$36,4 \pm 8,4$	–	$< 0,05$
Выраженная (более 8 баллов)	$36,3 \pm 8,4$	$0 \pm 10,8$	$0 \pm 10,8$	$< 0,05$	$< 0,05$

Таблица 2. Динамика нейропатической симптоматики по NIS-LL на фоне терапии препаратом Кокарнит, %

Симптоматика	Первый визит	Второй визит	Третий визит	p между первым и вторым визитами	p между первым и третьим визитами
Норма (0–4 балла)	$9,1 \pm 5,0$	$39,4 \pm 8,5$	$30,3 \pm 8,0$	$< 0,01$	$< 0,01$
Умеренная нейропатия (5–13 баллов)	$69,8 \pm 5,0$	$48,4 \pm 8,7$	$57,5 \pm 8,6$	–	–
Выраженная нейропатия (более 14 баллов)	$21,2 \pm 7,1$	$9,1 \pm 5,0$	$9,1 \pm 5,0$	–	–

Таблица 3. Динамика симптомов астении по MFI-20 на фоне терапии препаратом Кокарнит, балл

Показатели	Первый визит	Второй визит	Третий визит	p между первым и вторым визитами	p между первым и третьим визитами
Общая астения	$14,6 \pm 2,5$	$11,6 \pm 3,1$	$9,9 \pm 3,1$	$< 0,001$	$< 0,001$
Пониженная активность	$12,1 \pm 2,5$	$8,9 \pm 3,1$	$8,5 \pm 3,1$	$< 0,001$	$< 0,001$
Сниженная мотивация	$10,8 \pm 3,2$	$8,1 \pm 2,3$	$7,6 \pm 2,8$	$< 0,001$	$< 0,001$
Физическая астения	$13,5 \pm 2,0$	$10,4 \pm 3,3$	$9,8 \pm 2,5$	$< 0,001$	$< 0,001$
Психическая астения	$11,1 \pm 4,3$	$7,8 \pm 3,1$	$7,9 \pm 2,9$	$< 0,001$	$< 0,001$

КОКАРНИТ

www.cocarnit.ru



В РЕЗУЛЬТАТЕ ТЕРАПИИ КОКАРНИТОМ:

На **44,3%** улучшаются показатели по шкале Pain Detect

На **41,9%** улучшаются показатели по шкале NSS (Neurological Symptoms Score)

На **103,9 %** улучшаются показатели по шкале TSS (Total Symptom Score)

Достоверно улучшается качество жизни (опросник EuroQoL-5D-5L)

ПОЧЕМУ ИМЕННО КОКАРНИТ:

ОПТИМАЛЬНЫЙ СОСТАВ

1 ИНЪЕКЦИЯ ВМЕСТО 4

СИНЕРГИЗМ КОМПОНЕНТОВ

БЫСТРАЯ И СИЛЬНАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ И НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

ВЫСОКАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ + БЫСТРЫЙ ЭФФЕКТ

ФОРМА ВЫПУСКА (ЛИОФИЛИЗАТ)

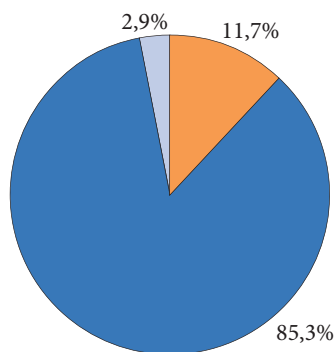
ВЫСОКАЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Реклама

СКОРОСТЬ И СОХРАННОСТЬ



■ Выраженное улучшение
■ Умеренное улучшение
■ Минимальное улучшение

Рисунок. Количество пациентов, у которых отмечалось улучшение состояния по GCIC в конце наблюдения

психической астении, снижения мотивации в обследуемой группе. В таблице 3 представлено изменение физического и психического состояния пациентов на фоне лечения

препаратом Кокарнит. Уменьшение симптомов заболевания позволило расширить физические возможности пациентов, улучшить их общее состояние и эмоциональный фон. По данным GCIC, терапия препаратом Кокарнит способствует улучшению нейропатической симптоматики. Общее заключение об эффективности лечения представлено на рисунке. В отношении побочных эффектов и осложнений у больных при проведении курса терапии необходимо отметить следующее. Одна пациентка из 35 выбыла из исследования, так как после первой инъекции у нее развилась аллергическая реакция в виде сыпи. У остальных участников каких-либо побочных эффектов не наблюдалось.

Заключение

Проведенное исследование показало, что пациентов с СД не-

обходимо регулярно обследовать на предмет выявления признаков ДППН. Длительная неудовлетворительная компенсация СД обуславливает развитие осложнений. Для предотвращения более тяжелых поражений нервной системы, развития синдрома диабетической стопы и кардиопатии необходимо проведение профилактических, а также лечебных мероприятий (на стадии клинических проявлений заболевания).

Витамины группы В относятся к нейротропным препаратам и признаются патогенетической терапией ДПН [4, 6].

Результаты исследования также свидетельствуют, что лечение препаратом Кокарнит ассоциируется с выраженным и умеренным улучшением нейропатической симптоматики, общего состояния пациентов. ☼

Литература

1. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // Российские медицинские вести. 2001. Т. 6. № 1. С. 35–40.
2. Ефимова О.В. Диабетическая дистальная полинейропатия (вопросы диагностики и лечения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1993.
3. Строков И.А. Фармакотерапия диабетической полинейропатии, реальность и перспективы // Неврологический журнал. 2001. № 5. С. 4–8.
4. Гурьева И.В., Кузина И.В., Воронин А.В. и др. Синдром диабетической стопы. Методические рекомендации. М., 2000.
5. Котов С.Б., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000.
6. Кравчун Н.А. Оптимизация медикаментозного лечения диабетической нейропатии: все необходимое доступно // Здоровье Украины. 2007. № 15–16. С. 65.
7. Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien P.C. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity // Neurology. 1992. Vol. 42. № 6. P. 1164–1170.
8. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
9. Thornalley P.J. Glyoxalase I – structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation // Biochem. Soc. Trans. 2003. Vol. 31. Pt. 6. P. 1343–1348.
10. Мохорт Т.В. Нейропатии при сахарном диабете: современные принципы лечения // Медицинские новости. 2008. № 1. С. 40–47.
11. Ba A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues // Cell. Mol. Neurobiol. 2008. Vol. 28. № 7. P. 923–931.

The Possibility of Using Cocarnit Drug in the Treatment of Diabetic Polyneuropathy

A.M. Mkrtumyan¹, T.N. Markova^{1,2}, S.V. Podachina¹

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

² City Clinical Hospital № 52, Moscow

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

Diabetic polyneuropathy – a complication of diabetes, along with other complications (angiopathy), develops as a result of chronic exposure to hyperglycemia. Achieving normoglycemia is essential for prevention and treatment of diabetic complications. Unfortunately, to maintain a normal blood glucose level in a small number manage these patients, which dictates the need to find drugs that prevent the toxic effects of glucose on tissue. One such drug consider Cocarnit proven effective in several studies.

Key words: diabetes mellitus, angiopathy, polyneuropathy, Cocarnit

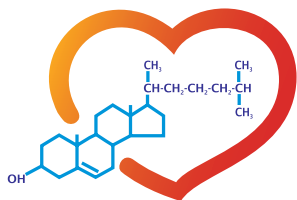
ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе

7-й Санкт-Петербургской школы (с международным участием)

по диагностике и лечению атеросклероза,

которая будет проходить с 16 по 17 февраля 2017 г. с 10.00 до 17.00



16–17/02/2017
Санкт-Петербург

по адресу: Санкт-Петербург, Батайский пер., дом 3а,
гостиница «СокоС Олимпия Гарден»,
станция метро «Технологический институт»

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Национальное общество по изучению атеросклероза
- Российское кардиологическое общество
- Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
- Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины
- Санкт-Петербургское отделение Национального общества по изучению атеросклероза

ТЕМАТИКА ШКОЛЫ

◀ РАЗДЕЛ 1

Современные парадигмы первичной и вторичной профилактики коронарной болезни сердца. Нарушения сердечного ритма и атеросклероз. Атеротромбоз и антитромботическая терапия. Хроническая ИБС и острый коронарный синдром как клинические осложнения атеросклероза. Новые фармакологические возможности лечения коронарного атеросклероза и хронической сердечной недостаточности с позиций обновленной концепции сердечно-сосудистого риска

◀ РАЗДЕЛ 2

Ведущие направления научных и клинических исследований в области атеросклероза. Семейные гиперхолестеринемии. Регистр семейных дислипидемий в Российской Федерации. Гиполипидемические лекарственные средства последнего поколения. Комбинированная антиатерогенная и гиполипидемическая терапия

◀ РАЗДЕЛ 3

Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Ранняя профилактика инсульта. Атеросклероз и сопутствующие заболевания печени, почек и эндокринной системы. Метаболический синдром – рациональное соотношение медикаментозной терапии и здорового образа жизни. Диабетическая дислипидемия

◀ РАЗДЕЛ 4

Новейшие данные о липидных и нелипидных маркерах атерогенеза. Современная лабораторная и генетическая диагностика нарушений липидного обмена. Последние достижения инструментальных инвазивных и неинвазивных методов исследования атеросклеротического поражения сосудов. Опыт организации и функционирования липидных центров в Санкт-Петербурге

◀ РАЗДЕЛ 5

Новые направления научных и клинических исследований в области атеросклероза. Инструментальное структурно-функциональное тестирование прогрессирующего атеросклероза.

ТЕМЫ ДЛЯ ДИСКУССИИ

- Роль фиксированных лекарственных комбинаций в эффективной коррекции атерогенных дислипидемий и артериальной гипертонии
- Диабет 2 типа и сердечно-сосудистые риски – новое в фармакотерапии
- Атеросклероз периферических артерий – согласованные и несогласованные позиции

Зарегистрированным участникам школы предоставится возможность получить «кредиты» в рамках модели непрерывного медицинского образования

Подробную информацию об условиях участия в школе и регистрации вы можете найти на сайте

www.scaf-spb.ru

Организационный комитет:

ООО «Семинары,
Конференции
и Форум»

Телефоны:

+7-812-943-36-62

+7-812-339-89-70

e-mail:

conference@scaf-spb.ru

сайт:

www.scaf-spb.ru



¹ Рязанский
государственный
медицинский
университет
им. академика
И.П. Павлова

² Областная
клиническая больница,
Рязань

Глибенкламид в лечении сахарного диабета 2 типа с диабетической нейропатией

И.И. Дубинина¹, С.В. Берстнева¹, М.Н. Кузин², В.В. Баранов¹

Адрес для переписки: Инесса Ивановна Дубинина, inessa.dubinina@mail.ru

Цель исследования: изучение влияния микронизированных форм глибенкламида на вариабельность гликемии и неврологические изменения у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и диабетической нейропатией (ДН).

Материал и методы. Обследовано 16 больных СД 2 типа и ДН, которым проводилось лечение микронизированными формами глибенкламида (1,75 и 3,5 мг) в суточной дозе 7,0–10,5 мг, препаратами альфа-липоевой кислоты и витаминов группы В.

Изучались вариабельность гликемии методом восьмиточечного СКГ с расчетом SD и CV, динамика HbA1c, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и ИА. Оценка позитивной и негативной неврологической симптоматики проводилась по TSS, NIS-LL с исследованием температурной чувствительности, ВАШ, опроснику Мак Гилла, по результатам ЭНМГ n. tibialis и n. peroneus с определением амплитуды М-ответа, СРВ и РЛ.

Результаты. У больных СД 2 типа, страдающих ДН, на фоне приема микронизированных форм глибенкламида зафиксировано снижение уровня HbA1c, глюкозы перед ужином, вариабельности гликемии и ИА. Через 12 недель терапии по NIS-LL отмечены улучшение вибрационной чувствительности и снижение общей оценки неврологических изменений, тенденция к повышению тактильной чувствительности, по TSS – уменьшение онемения в голенях и стопах, общей оценки симптомов ДН, тенденция к уменьшению жжения, по опроснику Мак Гилла – снижение суммарной оценки боли, по сенсорной и эвалюативной шкалам – тенденция к уменьшению РИБ, по ВАШ – улучшение состояния. При ЭНМГ выявлено увеличение амплитуды М-ответа n. peroneus (левый), тенденция к уменьшению РЛ n. tibialis (левый) и увеличению СРВ n. tibialis (правый).

При корреляционном анализе установлена прямая связь между показателями HbA1c и CV, общей оценкой по NIS-LL, обратная связь HbA1c с СРВ, а также CV с показателями амплитуды М-ответа, SD с суммарной оценкой выраженности боли по опроснику Мак Гилла.

Заключение. Применение микронизированных форм глибенкламида способствует снижению вариабельности гликемии и компенсации углеводного обмена, а также улучшению показателей неврологического статуса пациентов с ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, микронизированные формы глибенкламида, диабетическая нейропатия, электронейромиография



Сахарный диабет (СД) 2 типа – хроническое прогрессирующее заболевание. По прогнозам экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), к 2040 г. в мире количество больных может увеличиться до 642 млн. В России в 2015 г. по показателю «обращаемость в лечебные учреждения» таких пациентов было 4,1 млн, при этом с СД 2 типа – 3,7 млн. Однако фактическое число больных, по результатам эпидемиологических исследований Эндокринологического научного центра, достигает 9–10 млн – 7% населения [1, 2].

Ведущее место в структуре осложнений СД занимает диабетическая дистальная нейропатия, субклиническая и клиническая формы поражения периферических нервов. Она является предиктором развития синдрома диабетической стопы, прогрессирование которого нередко приводит к нетравматической ампутации. Согласно данным исследования UKPDS, при выявлении СД 2 типа у 14–20% пациентов уже отмечается диабетическая нейропатия (ДН), ее распространенность увеличивается с увеличением длительности и тяжести заболевания [3].

Основными метаболическими факторами развития диабетической дистальной сенсомоторной нейропатии считаются гипергликемия и вариабельность гликемии, окислительный стресс, неферментативное гликозилирование белков, а также системное воспаление с повышением уровня С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов. Вследствие этого нарушаются внутриклеточная осморегуляция, эндоневральный кровоток, проводимость по нервным волокнам и цитотоксический эффект конечных продуктов гликозилирования (КПГ). Последние, взаимодействуя с атерогенными фракциями липидного спектра, влияют на липидный обмен и активируют процессы перекисного окисления липидов [4, 5].

Наиболее часто при СД 2 типа наблюдается симметричная дистальная нейропатия – 80% случаев. Распространенность болевой формы ДН варьирует от 8 до 26% в зависимости от критериев оценки болевого синдрома [5]. Хроническая боль обуславливает снижение качества жизни пациентов [6]. Ремиссия боли ассоциируется с небольшой ее длительностью, предшествующим снижением массы тела и менее тяжелыми формами потери чувствительности.

Компенсация СД способствует снижению риска развития и прогрессирования его осложнений. В настоящее время подходы к лечению СД значительно изменились. Так, согласно консенсусу Российской ассоциации эндокринологов, приоритетным считается достижение индивидуального гликемического контроля – в зависимости от возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сердечно-сосудистых осложнений и риска гипогликемии [1].

Более трех десятилетий при СД используются производные сульфонилмочевины. Среди препаратов данного класса золотым стандартом пероральной сахароснижающей терапии СД 2 типа признан глибенкламид как в виде монотерапии, так и комбинированной. Глибенкламид способствует закрытию аденозинтрифосфат-зависимых K^+ -каналов, повышению содержания внутриклеточного Ca^{2+} и секреции инсулина бета-клетками. Это приводит к восстановлению первой фазы секреции инсулина и снижению постпрандиальной гликемии [7].

Особенностью лекарственных форм глибенкламида считается постепенное нарастание сахароснижающего эффекта, что достигается благодаря медленной абсорбции и низкой биодоступности. Однако в постабсорбционном периоде повышается риск развития гипогликемии, особенно при приеме больших доз [8]. Микронизированная

форма глибенкламида позволяет повысить биодоступность и длительно поддерживать терапевтическую концентрацию вещества в крови при приеме более низких доз. Так, биодоступность обычного глибенкламида в дозе 5 мг составляет 29–69%, его микронизированной формы – приблизительно 100% [9].

Микронизированная форма глибенкламида по 1,75 и 3,5 мг хорошо известна с 1985 г. Пик ее сахароснижающего действия практически совпадает с фазой постабсорбционной гипергликемии, что способствует снижению риска развития гипогликемических состояний между приемами пищи [10].

На данный момент вопрос о плейотропных эффектах микронизированной формы глибенкламида изучен недостаточно. В этой связи представляется актуальным исследовать роль такой терапии в профилактике прогрессирования ДН.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стало изучение влияния микронизированных форм глибенкламида на вариабельность гликемии и неврологические изменения у пациентов с СД 2 типа и ДН.

Материал и методы

В эндокринологическом отделении Рязанской областной клинической больницы проведено открытое сравнительное исследование с участием 16 пациентов (7 мужчин и 9 женщин). Длительность СД 2 типа – $9,2 \pm 3,6$ года, ДН – $7,4 \pm 3,1$ года, средний возраст больных – $56,4 \pm 4,2$ года, индекс массы тела – $27,9 \pm 3,6$ кг/м². В 37,5% случаев диагностирована диабетическая ретинопатия, 43,8% – диабетическая нефропатия, 81,3% – артериальная гипертензия.

Сахароснижающая терапия проводилась согласно принципам стратификации с применением микронизированных форм глибенкламида в дозах 1,75 и 3,5 мг, суточная доза – 7,0–10,5 мг.

Эндокринология



В качестве дополнительной патогенетической терапии назначались препараты альфа-липоевой кислоты (Октолипен, Тиоктацид, Тиогама, Берлитион) по 600 мг/сут в/в капельно и витаминов группы В (Комбилипен, Мильгамма) по 2 мл/сут в/м в течение двух недель, далее – пероральные препараты альфа-липоевой кислоты по 600 мг/сут и жирорастворимых форм тиаминсодержащих витаминов (Комбилипен табс, Мильгамма композитум, Бенфогамма) в течение 12 недель.

Изучалась динамика параметров углеводного обмена: гликированный гемоглобин (HbA1c) и вариабельность гликемии. Первый показатель определялся с помощью автоматического анализатора Nycocard Reader II. Второй – оценивался по восьми точкам самоконтроля гликемии (СКГ) с расчетом стандартного отклонения (standard deviation – SD) и коэффициента вариабельности (coefficient of variation – CV). Показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой

плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ) с расчетом холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и индекса атерогенности (ИА) – определяли ферментативным методом с использованием биохимического анализатора Olimpus 400 (Япония) в биохимической лаборатории Рязанской областной клинической больницы.

Исследование неврологического статуса проводилось в кабинете диабетической стопы. Для оценки позитивной неврологической симптоматики применяли TSS (Total Symptom Score), вибрационной, тактильной, болевой чувствительности, сухожильных рефлексов, мышечной силы в нижних конечностях – NIS-LL (Neuropathy Impairment Score – Lower Limb), температурной – комплексное устройство Twin-Tip (Германия). Для определения выраженности болевого синдрома и его интенсивности использовали опросник Мак Гилла с расчетом индекса числа выбранных дескрипторов (ИЧВД) и рангового индекса боли (РИБ) и десятибалльную Визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Проводилась также стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) *nervus tibialis* и *nervus peroneus* с помощью анализатора «Синапсис» (Россия) с определением амплитуды М-ответа, скорости распространения возбуждения (СРВ) и резидуальной латентности (РЛ). Все пациенты обследовались дважды: исходно и через 12 недель. Для статистической обработки данных использована программа Statistica 10. Данные представлены в виде $M \pm m$. Для установления связи между показателями использовали t-критерий Стьюдента. Нормальность распределения значений проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Связь между различными показателями устанавливали с помощью корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

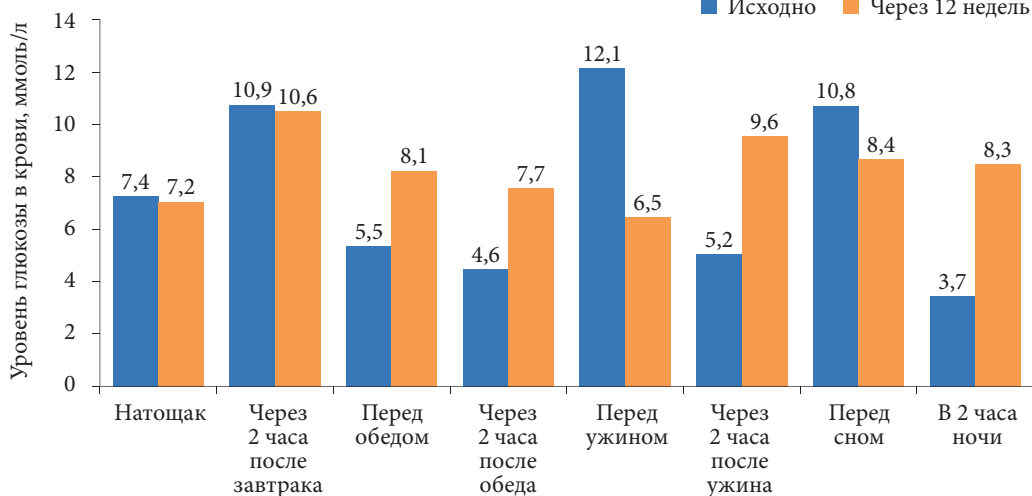
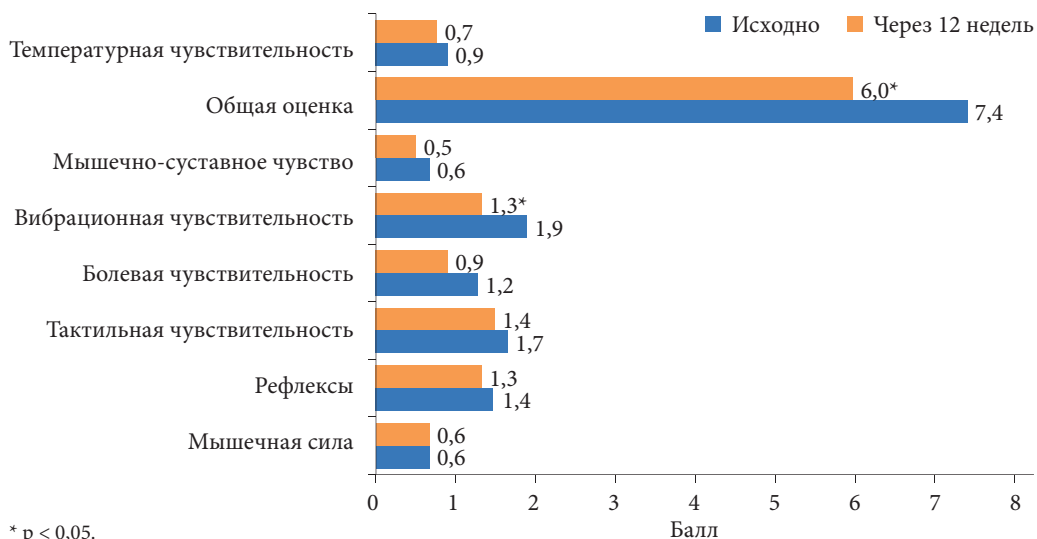


Рис. 1. Влияние терапии микронизированными формами глибенкламида на динамику гликемии у больных СД 2 типа и ДН по данным восьмиточечного гликемического контроля



* $p < 0,05$.

Рис. 2. Динамика неврологических проявлений ДН по NIS-LL и температурной чувствительности



Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании, форма утверждена этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова (протокол № 5 от 07.12.2012).

Результаты

Через 12 недель терапии у больных СД 2 типа и ДН отмечено снижение HbA1c с $8,6 \pm 0,4$ до $7,4 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$), а также гликемии перед ужином (рис. 1). При оценке вариабельности гликемии выявлено уменьшение SD с $3,6 \pm 0,4$ до $2,3 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,01$) и CV с $25,7 \pm 1,8$ до $19,1 \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$). Достижение индивидуальных целевых значений гликемии – HbA1c $< 7,0\%$ зафиксировано в 57% случаев.

Исходно у пациентов была диагностирована дислипидемия с повышением атерогенных фракций липидного спектра. Через 12 недель ИА снизился с $4,1 \pm 0,3$ до $3,3 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

При анализе неврологического статуса по NIS-LL у больных СД 2 типа через 12 недель наблюдалось улучшение вибрационной чувствительности и снижение общей оценки неврологических изменений (рис. 2). Кроме того, выявлена тенденция к повышению тактильной чувствительности.

Исходно при ЭНМГ-исследовании *n. tibialis* и *n. peroneus* зарегистрировано снижение CPB, амплитуды М-ответа и увеличение РЛ. Через 12 недель наблюдалось увеличение амплитуды М-ответа *n. peroneus* (левый), тенденция к уменьшению РЛ *n. tibialis* (левый) и увеличению CPB *n. tibialis* (правый) (табл. 1).

На клинической стадии ДН через 12 недель по TSS уменьшилось онемение в голенях и стопах и общая оценка симптомов, наметилась тенденция к снижению жжения (рис. 3).

Анализ ответов пациентов по опроснику Мак Гилла в конце наблюдения показал снижение суммарной оценки боли. Отмечена также тенденция к уменьшению

РИБ сенсорной шкалы, РИБ эвалюативной шкалы (табл. 2). Выявлено улучшение по ВАШ.

При проведении корреляционного анализа у больных СД 2 типа и ДН обнаружена прямая связь между показателями HbA1c и коэффициентом вариабельности гликемии ($r = 0,32$, $p = 0,016$), общей оценкой симптомов по NIS-LL ($r = 0,57$, $p = 0,039$), обратная связь между уровнем HbA1c и CPB ($r = -0,41$, $p = 0,02$), CV и показателями амплитуды М-ответа ($r = -0,36$, $p = 0,015$), SD гликемии и суммарной оценкой по опроснику Мак Гилла ($r = 0,41$, $p = 0,037$).

Вывод

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

1. У больных СД 2 типа и ДН терапия микронизированными формами глибенкламида через 12 недель привела к улучшению параметров углеводного обмена и снижению CV, SD. Индивидуального целевого уровня гликемии – HbA1c $< 7,0\%$ достигли 57% пациентов, при этом зафиксировано снижение ИА.

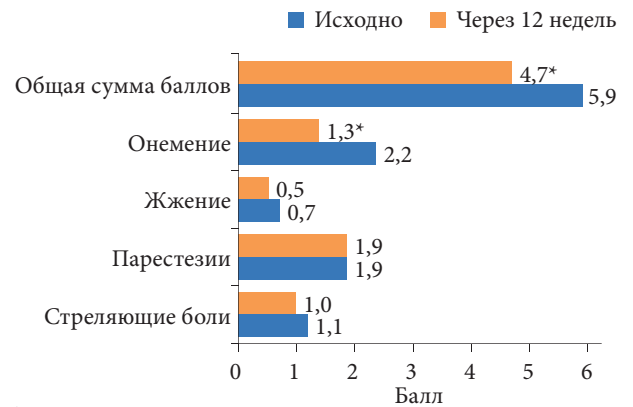
2. Выявлено улучшение показателей неврологического статуса: снижение суммы баллов, повышение вибрационной чувствительности по NIS-LL, уменьшение онемения и суммарной оценки по TSS, суммарной оценки боли по опроснику Мак Гилла, увеличение амплитуды М-ответа *n. peroneus* (левый).

3. Проведенное исследование подтверждает обоснованность и эффективность применения микронизированных форм глибенкламида у больных СД 2 типа и дистальной диабетической нейропатией. 🌐

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие потенциальных и иных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.



* $p < 0,05$.

Рис. 3. Изменение клинических симптомов ДН по TSS у больных СД 2 типа

Таблица 1. Динамика показателей ЭНМГ *n. tibialis* и *n. peroneus* у больных СД 2 типа и ДН

Показатели	Исходно	Через 12 недель
<i>N. tibialis</i>		
Левый:		
✓ CPB, м/с	$32,5 \pm 2,1$	$38,1 \pm 1,1$
✓ РЛ, мс	$4,3 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,6$
✓ Амплитуда М-ответа, мВ	$3,0 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,3$
Правый:		
✓ CPB, м/с	$36,9 \pm 1,4$	$39,1 \pm 2,0$
✓ РЛ, мс	$3,5 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,3$
✓ Амплитуда М-ответа, мВ	$2,2 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,2$
<i>N. peroneus</i>		
Левый:		
✓ CPB, м/с	$37,2 \pm 3,0$	$38,4 \pm 1,7$
✓ РЛ, мс	$3,2 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,1$
✓ Амплитуда М-ответа, мВ	$2,6 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,2^*$
Правый:		
✓ CPB, м/с	$35,9 \pm 1,3$	$41,4 \pm 1,8$
✓ РЛ, мс	$4,1 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,4$
✓ Амплитуда М-ответа, мВ	$2,1 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,3$

* $p < 0,05$.

Таблица 2. Изменение выраженности боли при ДН, балл

Показатели	Исходно	Через 12 недель
Сенсорная шкала:		
✓ РИБ	$7,2 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,4$
✓ ИЧВД	$6,8 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,5$
Аффективная шкала:		
✓ РИБ	$4,9 \pm 0,8$	$4,7 \pm 0,2$
✓ ИЧВД	$2,4 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,6$
Эвалюативная шкала:		
✓ РИБ	$2,6 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,3$
Суммарная оценка по опроснику Мак Гилла		
Оценка по ВАШ	$23,9 \pm 0,6$	$18,4 \pm 0,4$
Оценка по ВАШ	$6,4 \pm 0,8$	$4,1 \pm 0,5^*$

* $p < 0,05$.



Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й вып.) // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 1S. С. 1–112.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
3. Гурьева И.В. Диабетическая стопа: факторы риска и профилактика. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / под ред. А.С. Аметова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 62–646.
4. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Доскина Е.В., Аблина К.Н. Эффективное лечение диабетической нейропатии комплексным препаратом Кокарнит // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 43. Эндокринология. № 5. С. 44–50.
5. Строков И.А. Эффективность альфа-липоевой кислоты при диабетической полиневропатии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2013. № 3. С. 33–38.
6. Дубинина И.И., Урясьев О.М., Каратыш Т.В. Оценка качества жизни и корреляции углеводного обмена, гормонального спектра у больных сахарным диабетом 2 типа с первичным гипотиреозом, осложненным дистальной нейропатией // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2011. № 4. С. 99–103.
7. Wei H., Dalton C., Di Maso M. et al. Physicochemical characterization of five glyburide powders: a BCS based approach to predict oral absorption // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2008. Vol. 69. № 3. P. 1046–1056.
8. Chaudhary A., Nagaich U., Gulati N. et al. Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: a recent review // J. Advanc. Pharm. Educ. Res. 2012. Vol. 2. № 1. P. 32–67.
9. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus // Drugs. 2004. Vol. 64. № 12. P. 1339–1358.
10. Carlson R.F., Isley W.L., Ogrinc F.G., Klobucar T.R. Efficacy and safety of reformulated, micronized glyburide tablets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter, double-blind, randomized trial // Clin. Ther. 1993. Vol. 15. № 5. P. 788–796.

Glibenclamide in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Diabetic Neuropathy

I.I. Dubinina¹, S.V. Berstneva¹, M.N. Kuzin², V.V. Baranov¹

¹ I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

² Regional Clinical Hospital, City of Ryazan

Contact person: Inessa Ivanovna Dubinina, inessa.dubinina@mail.ru

Objective: to examine impact of micronized glibenclamide on variability of glycemia and neurological changes in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and diabetic neuropathy (DN).

Material and Methods. There were examined 16 patients with type 2 DM and diabetic neuropathy (DN) treated with micronized glibenclamide (dosage: 1.75 and 3.5 mg), at daily dose 7.0–10.5 mg, alpha-lipoic acid and group B vitamins.

Glycemic variability was examined by self-monitoring blood glucose at eight time points and calculating SD and CV, dynamic HbA1c, total cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, triglycerides and Atherogenic Index (AI). Positive and negative neurological symptoms were assessed by using TSS, NIS-LL with checking thermal sense, visual analog scale (VAS), McGill Pain Questionnaire, ENMG in n. tibialis and n. peroneus with measuring M-response amplitude, nerve conduction velocity (NCV), residual latency (RL).

Results. Patients with type 2 DM suffering from DN treated with micronized glibenclamide were found to have lowered HbA1c, glucose level before dinner, glycemic variability and AI. After performing a 12-week therapy it was demonstrated that vibration sensation was improved according to the NIS-LL and ameliorated general neurological symptoms, touch sensitivity tended to elevate, according to TSS – decreased numbness in lower leg and feet, general symptoms of DN, burning sensation tended to decrease, McGill Pain Questionnaire revealed reduced overall pain scores, sensation and evaluation scales found that rank pain index tended to decline, and VAS was improved. ENMG revealed increased M-response amplitude in n. peroneus (left side), RL in n. tibialis (left side) tended to decrease and NCV in n. tibialis (right side) increased.

A correlation analysis found a direct relationship between magnitude of HbA1c and CV, overall estimate according to the NIS-LL, inverse relationship between HbA1c and NCV as well as CV and M-response amplitude, SD and overall pain scores assessed by McGill Pain Questionnaire.

Conclusions. Use of micronized glibenclamide contributes to lowered glycemic variability and compensated carbohydrate metabolism as well as improved parameters of neurological status of patients with DN.

Key words: type 2 diabetes mellitus, micronized glibenclamide, diabetic neuropathy, electroneuromyography

Манинил®

Глибенкламид 1,75/3,5

СБАЛАНСИРУЙ ДИАБЕТ!¹

Высокоэффективный
доступный препарат²,³

- **Высокотехнологичная микронизированная форма⁴**
- **Достоверное снижение риска развития осложнений СД 2 типа⁵**
- **Дополнительный кардиопротективный и антиаритмический эффект⁶**

1. H.G.Creuzfeldt-institute zu Kiel, July 2010

2. Данные IMS 2014

3. UKPDS Holman RR, et al. N Engl J Med 2008; 359: 1577-1588

4. О.И. Карпов, Микронизированный глибенкламид – модификация лекарственной формы и кинетики, нацеленная на результат. РМЖ, 2006

5. UKPDS33.Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-5

6. Kahn SE et al. N Engl J Med. 2006;355:2427-2443; TM Devis et al. Diabetes Care. 1998, Vol 21, № 4 637-640

Торговое патентованное название препарата: Манинил®. Международное непатентованное название препарата: глибенкламид. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевины II поколения. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами, кроме производных сульфонилмочевины и глинидов. Способ применения и дозы. Доза препарата зависит от возраста, тяжести течения диабета, концентрации глюкозы в крови натощак и через 2 ч после еды. Начальная доза препарата Манинил® составляет 1,75–3,5 мг 1 раз в сутки. Если начальная доза не приводит к достижению адекватного метаболического контроля, дозу препарата Манинил® следует поэтапно, под врачебным контролем повышать. Максимальная суточная доза препарата Манинил® – 10,5 мг в сутки. Препарат следует принимать перед едой, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Суточные дозы препарата до 3,5 мг следует принимать 1 раз в сутки – утром, непосредственно перед завтраком. Более высокие дозы делят на утренний и вечерний прием в соотношении 2:1. Противопоказания: повышенная чувствительность к глибенкламиду и/или другим компонентам, входящим в состав препарата; повышенная чувствительность к другим производным сульфонилмочевины, сульфонилмочевинам, мочегонным (диуретическим) средствам, содержащим в молекуле сульфонмидную группу и тиробензолу; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома и кома; состояние после резекции поджелудочной железы; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); декомпенсация углеводного обмена при инфекционных заболеваниях, ожогах, травмах или после больших хирургических операций, когда показано проведение инсулинотерапии; лейкопения; кишечная непроходимость; парез желудка; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и лактозы; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при нарушениях функции щитовидной железы; ликорачном синдроме; церебральном атеросклерозе; гипотонии передней доли гипофиза или коры надпочечников; хроническом алкоголизме; острой алкогольной интоксикации; состоянии, сопровождающемся нарушением всасывания пищи и развитием гипогликемии; в возрасте старше 70 лет. Побочное действие. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия, увеличение массы тела. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, чувство тяжести в желудке, отрыжка, рвота, абдоминальная боль, «металлический» привкус во рту. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: временное повышение активности билирубина («печеночная форма»). Инфекционный холера, гепатит. Нарушения со стороны иммунной системы: зуд, крапивница, пурпура, лихейки, повышение фотосенсибилизации, генерализованные аллергические реакции, аллергический васкулит, анафилактический шок. Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем: тромбоцитопения, лейкопения, эритропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия. Прочие: нарушение зрения, расстройства accommodation, усиление диуреза, проводящая протенирия, гипонатриемия, дисульфидоподобная реакция при приеме алкоголя. Перекрестная реакция на пробенцид, производные сульфонилмочевины, сульфаниламиды, мочегонные средства, содержащие в молекуле сульфонмидную группу. Условия отпуска: по рецепту. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 02.03.2012 и 16.03.2012). 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>

RU-MAN-07-2016 Одобрено_декабрь 2016



Тревожные расстройства у больных сахарным диабетом

О.А. Юнилайнен

Адрес для переписки: Ольга Александровна Юнилайнен, olga84j@yandex.ru

Тревожные расстройства широко распространены у пациентов с сахарным диабетом (СД), в особенности у больных СД 2 типа. Тревожные расстройства значительно ухудшают компенсацию заболевания. Следовательно, увеличивается риск развития диабетических осложнений, снижается качество жизни больных. В связи с этим необходимо своевременное выявление тревожных расстройств в данной группе пациентов.

Лечение тревожных расстройств у пациентов с СД представляет сложную задачу ввиду многочисленных сопутствующих соматических заболеваний. Тофизопам (препарат Грандаксин®) является эффективным и безопасным препаратом для лечения тревожных расстройств у таких пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, тревожные расстройства, депрессия, тофизопам, Грандаксин

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, которое характеризуется метаболическими нарушениями и стойкой патологической гипергликемией. Оно стоит на пятом месте среди заболеваний по распространенности и шестом месте среди причин смерти лиц пожилого возраста.

Хроническое течение СД, характер осложнений, необходимость частого самоконтроля гликемии с помощью инвазивного метода обуславливают повышение риска развития психических расстройств, в особенности тревожных и депрессивных состояний. Необходимо отметить, что у пациентов с СД тревожные расстройства (ТР) нередко со-

четаются с депрессией. И если изучению развития депрессий в данной группе больных в настоящее время уделяется большое внимание, взаимосвязь ТР с СД остается малоизученной. Однако ТР у больных СД отмечаются не реже, чем депрессии. Так, результаты исследования, проведенного Е.Г. Старостиной и соавт., показали, что у пациентов с СД частота ТР сопоставима с частотой депрессий – 39,5 против 40,0% [1].

Встречаемость ТР у пациентов с СД выше таковой у пациентов с другими хроническими соматическими заболеваниями. Особо значимы такие виды ТР, как фобии, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство (ГТР), органическое тревожное расстройство (ОТР).

Традиционно патологическая тревога рассматривается как реакция пациента на наличие СД. Роль ТР в развитии СД пока не изучена.

Согласно существующей теории биохимическая и патогенетическая связь ТР и СД объясняется дисфункцией гипоталамо-



гипофизарно-надпочечниковой оси в ответ на хронический стресс. Одно из нейроэндокринных проявлений психоэмоционального стресса – секреция гипоталамусом кортиколиберина с последующей активацией надпочечников и повышением выработки ими глюкокортикостероидов.

Хронический стресс может привести не только к истощению надпочечников, но и нарушению механизмов отрицательной обратной связи секреции кортизола. Последнее часто наблюдается при эндокринных патологиях: ожирении, нарушении толерантности к глюкозе, а также при некоторых психических расстройствах – депрессии, ТР. Хронический гиперкортицизм способствует увеличению висцерального жира, нарушению углеводного и липидного обмена. Связь между хронической тревогой и гиперсекрецией кортизола выявлена с помощью дексаметазоновой пробы [2].

Ассоциация ТР с СД и ожирением продемонстрирована в ряде работ. Так, в скрининговом исследовании A.N. Niles и соавт. при обследовании 42 249 пациентов установлено, что ТР значительно увеличивает риск развития СД (относительный риск (ОР) 1,3) и ожирения (ОР 1,2) [3]. В масштабном популяционном исследовании I.C. Chien и соавт. частота СД у пациентов с ТР оказалась значимо выше, чем в общей популяции – 11,89 против 5,92% соответственно. Распространенность СД в группе пациентов с ТР была также больше, чем в группе пациентов без ТР – 2,25 против 1,11% соответственно [4].

Эпидемиология тревожных расстройств

Симптомы патологической тревоги у пациентов с СД, согласно данным литературы, отмечаются в 40,0% случаев. При этом ГТР – в 14,0% случаев, субсиндромальная тревога – в 27,0%, что в шесть-семь раз больше, чем в популяции.

Для больных СД 2 типа более характерны постоянные формы тревоги – ГТР, ОТР и субсиндромальная, для больных СД 1 типа – приступообразная тревога в виде фобии гипогликемии и инъекций [5].

ГТР ассоциируется с усилением неспецифической воспалительной реакции, ожирением и артериальной гипертензией – факторами, которые вносят существенный вклад в развитие СД. Кроме того, ГТР может стать причиной нездорового образа жизни – недостаточной физической активности, переедания, курения, что также способствует развитию СД 2 типа.

Исследование S.S. Deschênes и соавт. продемонстрировало, что ГТР встречается у 60% пациентов с СД 1 типа. СД повышает риск развития ГТР или усиливает симптомы тревожного расстройства. При сочетании ГТР с депрессией риск развития СД 2 типа увеличивается в два раза (ОР 1,99 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) (1,22–3,25), $p = 0,006$). Взаимосвязь между изолированным ГТР и СД не выявлена. Данные результаты получены при статистическом анализе с учетом социально-демографических факторов, а также факторов, относящихся к состоянию здоровья (курение, употребление алкоголя, индекс массы тела (ИМТ)) [6].

Е.Г. Старостина и соавт. при обследовании 228 пациентов с СД 1 и 2 типов выявили ТР в 39,5% случаев, 15,0% из них приходилось на ГТР. Тревожные расстройства были более распространены среди пациентов с СД 2 типа (60,0 против 35,0%). У больных СД 2 типа чаще, чем у больных СД 1 типа, выявлялись тревожные расстройства постоянного течения: генерализованное (22,4 против 9,3%) и органическое (18,0 против 0%). Однако патологические фобии гипогликемии и инъекций инсулина фиксировались в восемь раз чаще у пациентов

с СД 1 типа – 14,8 против 1,7%. Важно отметить, что в данном исследовании диагноз «тревожное расстройство» ставился по результатам не только психометрических шкал, но и консультации с врачом-психиатром [2]. В другом исследовании этого же автора, в ходе которого были обследованы 200 человек (48 мужчин и 152 женщины) с СД (СД 1 типа – 61 пациент, СД 2 типа – 139 пациентов), изучались «чистые» ТР у больных СД. Влияние ТР на течение СД оценивалось путем сравнения данных 87 пациентов с СД и ТР и данных 46 пациентов с СД, но без ТР. Тревожные расстройства выявлены у 44% участников. При этом у пациентов с СД 1 типа они фиксировались реже, чем у пациентов с СД 2 типа – 26,2 и 51,2% случаев соответственно [5].

В скрининговом исследовании L.T. Wu и соавт. тревожные расстройства обнаружены у 14% пациентов с СД 2 типа. У лиц без СД их частота составила 7,5%. С помощью логистического регрессионного анализа продемонстрировано, что наличие СД 2 типа увеличивает вероятность развития ТР, а также других психических расстройств [7].

Взаимосвязь ТР с СД у мужчин и женщин различается. Так, R. Demmer и соавт. установили, что кумулятивная частота случаев развития СД за 17 лет наблюдения у мужчин составила 11,0%, у женщин – 8,0% ($p < 0,01$). ТР выявляли с помощью специальных шкал. Средний балл ТР у мужчин оказался значимо выше, чем у женщин. Показатели ИМТ у женщин с ТР были значимо выше, чем у женщин без ТР, данная тенденция у мужчин не прослеживалась. Результаты многофакторного анализа продемонстрировали значимую ассоциацию между ТР и риском развития СД только у женщин. Скорее всего, это обусловлено различными копинговыми стратегиями в ответ на стресс у мужчин и женщин [8].

Эндокринология



В другом скрининговом исследовании N. Sun и соавт. распространенность ТР среди пациентов с СД 2 типа составила 43,6%. При этом среди женщин она была выше, чем среди мужчин [9]. Взаимосвязь между ТР и СД оценивалась в лонгитюдном исследовании S. Hasan и соавт. Период наблюдения – 27 лет. Количество участниц – 3489. Авторами показано, что СД увеличивает риск только посттравматического стрессового расстройства на протяжении жизни. У женщин с СД отмечалась большая продолжительность ТР по сравнению с женщинами без СД [10].

Влияние тревожных расстройств на течение сахарного диабета и развитие осложнений

Тревожные расстройства у пациентов с СД в первую очередь приводят к ухудшению комплаентности лечению и соблюдения рекомендаций по диете. Так, L. Gentil и соавт. установили, что ТР в сочетании с депрессией сопровождаются значимым ухудшением комплаентности к приему пероральных сахароснижающих препаратов [11]. Если у пациента есть фобия инсулина, он упорно отказывается от такой терапии. При фобии гипогликемии больной старается поддерживать более высокий уровень глюкозы в крови. Е.Г. Старостина и соавт. показали, что у пациентов с фобией гипогликемии средней уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1,3% выше, чем у пациентов без фобии. Указанная разница клинически значима в отношении риска развития осложнений СД [2].

Тревожные расстройства ассоциируются с переяданием. У пациентов с СД и ТР показатели ИМТ значительно выше, чем у пациентов с СД, но без ТР [6, 8]. Пациенты с ТР также более склонны к курению и другим вредным привычкам. В исследовании N. Sun и соавт. отмечено, что сочетание ТР с де-

прессией приводит к неудовлетворительному контролю гликемии у пациентов с СД [9].

ТР являются независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их неблагоприятных исходов. В частности, в работе M. Tsai и соавт. с участием 40 896 пациентов с СД продемонстрирована ассоциация ТР с повышением риска инсульта [12].

Результаты исследования Е.Г. Старостиной и соавт. свидетельствуют, что у больных СД и ТР уровень HbA1c выше, чем у больных с СД без ТР. Для пациентов с СД 1 типа разница составила 0,9%, с СД 2 типа – 0,5% [2]. При наличии СД и ТР фиксировались более высокие значения как систолического артериального давления (САД), так и диастолического (ДАД), частота артериальной гипертензии – 85,0 против 46,0% случаев соответственно ($p < 0,05$). Отношение шансов для выраженных стадий микро- и макроангиопатий у пациентов с ТР составило 2,3 по сравнению с пациентами без ТР.

Помимо негативного влияния на течение диабета ТР значимо ухудшают качество жизни пациентов.

Диагностика

Своевременное выявление ТР – сложная задача, поскольку есть ряд соматических симптомов, которые сходны с симптомами диабетической автономной и дистальной нейропатии, микро- и макроангиопатиями. Выявить ТР у пациентов с СД можно с помощью психометрических шкал – Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы Спилберга – Ханина. Данные методы диагностики доступны как врачам-эндокринологам, так и специалистам первичного звена здравоохранения.

Международная группа по разработке рекомендаций по ГТР предлагает врачам общемедицинской практики с целью скрининга заболевания задать два вопроса:

1) чувствовали ли вы большую часть времени за последние четыре недели беспокойство, напряжение или тревогу;

2) часто ли у вас бывает ощущение напряженности, раздражительность и нарушение сна?

Если хотя бы на один из вопросов получен утвердительный ответ, необходимо задать дополнительные вопросы для выявления ТР [13].

Группы риска развития ТР составляют пациенты с тяжелым течением диабета. ТР необходимо заподозрить у больных с лабильным течением диабета, трудно контролируемой гликемией, при плохой комплаентности лечению и несоблюдении рекомендаций по изменению образа жизни. Особую группу риска представляют пациенты с хроническими болями вследствие диабетической нейропатии. Больных, у которых отмечается выраженное увеличение массы тела, также необходимо обследовать на наличие ТР.

Симптомы ТР могут быть постоянными и приступообразными. Тревога может быть связана с ситуациями, которые не представляют реальной опасности. Характерна тревога ожидания, опасения, склонность к отрицательным прогнозам. Нередко отмечается беспричинная тревога.

Пациенты выглядят напряженными, беспокойными, суетливыми. Они склонны постоянно поправлять одежду или волосы. Больные не в состоянии полностью расслабиться, мышечный тонус повышен. Пациенты с ТР часто прокручивают в голове прошедшие и ожидаемые события, в связи с чем могут отмечаться расстройства сна, трудности концентрации внимания, нарушение памяти. Для таких больных характерны общая слабость и повышенная утомляемость.

Однако общая слабость у пациентов с СД может быть связана как с наличием ТР, так и с длительной декомпенсацией диабета.

эндокринология



Последнее состояние может быть исключено путем проведения лабораторного обследования.

К вегетативным симптомам тревоги относятся учащенное сердцебиение, колебания АД, головные боли, приступы тошноты, диарея, повышенное мочеиспускание, бледность или покраснение кожи.

Вегетативные симптомы ТР необходимо дифференцировать от осложнений СД, таких как автономная диабетическая нейропатия. Выявить диабетические осложнения позволяют специальные диагностические пробы. Приступообразная тревога протекает как паническая атака – приступы резко выраженной тревоги или страха с разнообразными вегетативными проявлениями (учащенное сердцебиение, потливость, чувство удушья, тошноты). Нередко присутствуют страх смерти, боязнь сойти с ума. Приступообразную тревогу (панические расстройства) следует дифференцировать от гипогликемии. Единственным достоверным подтверждением последней считается уровень глюкозы в крови ниже 3,3 ммоль/л, определяемый с помощью глюкометра.

Если пациент страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями, панические атаки следует также дифференцировать от приступов стенокардии, нарушения сердечного ритма.

Лечение

При ТР показана как медикаментозная, так и психотерапия (преимущественно когнитивно-поведенческая и релаксационные техники).

К сожалению, сегодня качественная психотерапевтическая помощь недоступна для большинства населения, поэтому особое значение приобретает фармакотерапия.

Среди пациентов с СД и ТР (n = 90), обследованных Е.Г. Старостиной и соавт., большинство принимали противотревожные препараты, назначенные тера-

певтами, неврологами или самостоятельно. При этом их дозы были недостаточными, курсы лечения – короткими или, напротив, очень длинными. Препараты оказывались малоэффективными (растительные средства) либо имели высокий потенциал зависимости и другие побочные эффекты (фенобарбитал в составе Корвалола и аналогов, бензодиазепины) [2]. В другом исследовании Е.Г. Старостиной и соавт. из 87 пациентов с ТР и СД только 8,0% ранее обращались к психиатру и неврологу. Психотропные препараты ранее принимали 59,8% больных с ТР, причем в 82,7% случаев самостоятельно, без консультации психиатра или невролога. В подавляющем большинстве случаев это были средства, содержащие фенобарбитал и бензодиазепины [5].

На сегодняшний день при ТР применяются антидепрессанты, антипсихотики и анксиолитики. Из первой группы препаратов могут использоваться селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и трициклики (ТЦ). Назначать ТЦ больным СД необходимо с осторожностью из-за риска увеличения массы тела и ухудшения гликемического профиля на фоне такой терапии. Кроме того, указанные препараты обладают выраженными холино- и адренергическими побочными эффектами, что ограничивает их применение у пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями. Относительным недостатком СИОЗС считаются усиление на ранних этапах лечения отдельных симптомов ТР и отсроченный противотревожный эффект. Среди неблагоприятных реакций СИОЗС выделяют тошноту, усиление аппетита, сексуальные дисфункции. Применение антипсихотиков у пациентов с СД также имеет ряд ограничений: риск увеличения массы тела, головокружения, избыточная седация.

Традиционные бензодиазепины (феназепам, алпразолам, клоназепам), относящиеся к анксиолитикам, не рекомендуется использовать длительное время, поскольку через 14 дней от начала лечения развивается фармакологическая зависимость.

Грандаксин

Терапия ТР требует длительного приема противотревожных препаратов. Из группы бензодиазепинов только тофизопам (препарат Грандаксин, Венгрия) разрешен к применению в течение трех месяцев.

Грандаксин обладает противотревожным и вегетостабилизирующим эффектами, при этом седативный и миорелаксирующий эффекты отсутствуют, что крайне важно для пациентов пожилого и старческого возраста [14]. Кроме того, Грандаксин не обладает кардиотоксичностью, что актуально для пациентов с СД и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [15].

Удобный режим дозирования и невысокая стоимость являются дополнительными преимуществами Грандаксина.

Эффективность терапии ТР тофизопамом (Грандаксином) и гидроксизинном (Атараксом) у пациентов с СД изучалась Е.Г. Старостиной и соавт. в ходе открытого сравнительного рандомизированного проспективного исследования. Участники – 60 пациентов с СД и ТР. Длительность лечения – три месяца. Период наблюдения после отмены препаратов – один месяц. Состояние пациентов до начала лечения, через три месяца лечения и через месяц после его окончания оценивали с помощью шкалы Спилберга – Ханина, Гиссенского опросника психосоматических жалоб (ГОСЖ). Тофизопам назначался в средней терапевтической дозе – 50 мг три раза в сутки.

Противотревожная терапия сопровождалась уменьшением психологических симптомов

эндокринология



ТР. Хороший эффект отмечался примерно у 30,0% пациентов, удовлетворительный – у 60,0%, отсутствие эффекта – у 9,0% пациентов. Результаты сравнения эффективности Атаракса и Грандаксина представлены в таблице.

У пациентов, получавших Грандаксин, наблюдалось улучшение углеводного обмена – снижение уровня HbA1c. У принимавших Атаракс динамика HbA1c не достигла статистической значимости. Кроме того, лечение Грандаксином в отличие от лечения Атараксом сопровождалось значимым уменьшением

частоты сердечных сокращений, САД и ДАД.

По окончании курса лечения Грандаксин был отменен моментно, признаков синдрома отмены у пациентов не зафиксировано. Переносимость Грандаксина характеризовалась как хорошая. Через месяц после лечения рецидива ТР не отмечено [16].

Положительное влияние Грандаксина на сердечно-сосудистую систему у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) продемонстрировано и в исследовании К.Ю. Скворцова и соавт. Показано, что добав-

ление Грандаксина к комплексной антиангинальной терапии у пациентов с ИБС сопровождалось не только уменьшением выраженности тревожно-депрессивного расстройства, но и более выраженным уменьшением общей длительности ишемии (на 53,0% по сравнению с пациентами, не получавшими Грандаксин) [17].

В работе Э.В. Кулешовой препарат Грандаксин применялся у 23 больных ИБС и разными вариантами болевого синдрома. На фоне терапии наблюдалось уменьшение психоэмоциональных расстройств в 19 (82,0%)

Таблица. Эффективность Грандаксина и Атаракса в лечении ТР у пациентов с СД, $M \pm m$

Показатели	Группа Атаракса (средний возраст больных 56,7 ± 8,4 года)	Группа Грандаксина (средний возраст больных 59,7 ± 9,3 года)	p между группами*
Реактивная тревога, балл			
■ до лечения	29,2 ± 9,0	34,0 ± 8,2	H3
■ через три месяца	23,5 ± 9,2	27,5 ± 9,1	H3
■ p для динамики**	< 0,05	< 0,01	
Личностная тревожность, балл			
■ до лечения	52,9 ± 8,7	51,5 ± 10,7 [50,5]***	H3
■ через три месяца	45,3 ± 8,6	48,6 ± 8,8	H3
■ p для динамики**	< 0,05	H3	
ГОСЖ, балл			
■ до лечения	38,4 ± 14,4	37,6 ± 12,2	H3
■ через три месяца	30,3 ± 14,3	32,6 ± 10,2	H3
■ p для динамики**	< 0,05	< 0,05	
Уровень HbA1c, %			
■ до лечения	7,9 ± 1,6	7,9 ± 1,2	H3
■ через три месяца	7,6 ± 1,8 [7,1]***	7,2 ± 0,9	H3
■ p для динамики**	H3	< 0,01	
Количество пациентов с артериальной гипертензией, %	93,0	97,0	H3
САД, мм рт. ст.			
■ до лечения	139,3 ± 12,8	141,7 ± 10,5	H3
■ через три месяца	131,4 ± 14,9	128,4 ± 12,3	H3
■ p для динамики**	< 0,05	< 0,01	
ДАД, мм рт. ст.			
■ до лечения	82,4 ± 6,8 [80]***	80,8 ± 6,4 [80,0]***	H3
■ через три месяца	79,5 ± 10,2	76,3 ± 6,9	H3
■ p для динамики**	H3	< 0,01	
ЧСС, уд/мин			
■ до лечения	74,9 ± 11,7	75,7 ± 6,9	H3
■ через три месяца	71,9 ± 5,3 [72]***	71,9 ± 5,8	H3
■ p для динамики**	H3	< 0,05	

* Для расчета p использовали тест Манна – Уитни.

** Для расчета p использовали тест Вилкоксона или t-критерий Стьюдента – в зависимости от типа распределения данных.

*** В скобках указана медиана для данных с распределением, отличным от нормального.

Примечание. H3 – разница статистически незначима.

эндокринология



Грандаксин®

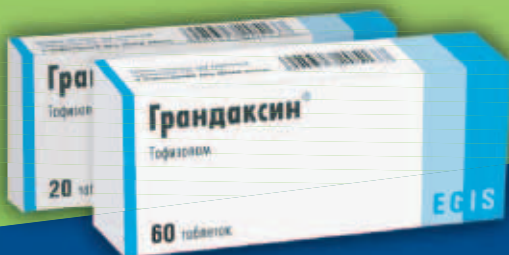
Таблетки 50 мг №20 и №60
ТОФИЗОПАМ

ДНЕВНОЙ АНКСИОЛИТИК И ВЕГЕТОКОРРЕКТОР

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ГРАНДАКСИН® (тофизопам)

Форма выпуска. Таблетки 50 мг, по 20 и 60 таблеток в пачке. **Показания к применению.** Неврозы и неврозоподобные состояния (состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями); реактивная депрессия с умеренно выраженными психопатологическими симптомами; расстройство психической адаптации (посттравматическое стрессовое расстройство); климактерический синдром (как самостоятельное средство, а также в комбинации с гормональными препаратами); предменструальный синдром; кардиалгии (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами); алкогольный абстинентный синдром; миастения, миопатии, неврогенные мышечные атрофии и другие патологические состояния со вторичными невротическими симптомами, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием. **Способ применения и дозы.** Взрослым назначают по 50–100 мг (1–2 табл.) 1–3 раза в день. При нерегулярном применении можно принять 1–2 таблетки. Максимальная суточная доза 300 мг. Больным пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью суточную дозу снижают примерно в 2 раза. **Противопоказания.** Состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью или выраженной депрессией; декомпенсированная дыхательная недостаточность; I триместр беременности и период кормления грудью; синдром остановки дыхания во сне. **С осторожностью.** Декомпенсированный хронический респираторный дистресс, острая дыхательная недостаточность в анамнезе, закрытоугольная глаукома, эпилепсия, органические поражения головного мозга. **Побочные эффекты.** Желудочно-кишечный тракт: снижение аппетита, запор, повышенное отделение газов, тошнота, сухость во рту. ЦНС: могут наблюдаться головная боль, бессонница, повышенная раздражимость, возбуждение, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, могут возникать судорожные припадки у больных эпилепсией. Аллергические реакции: экзантема, скарлатиноподобная экзантема, зуд. Опорно-двигательный аппарат: напряжение мышц, боль в мышцах. Дыхательная система: угнетение дыхания. **Рег. номер.** П N013243/01-160911

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.



ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС».

Представительство в России. 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru





случаях. У восьми из 12 пациентов с атипичным болевым синдромом зафиксировано его снижение. Ни у одного пациен-

та частота и интенсивность типичных приступов стенокардии напряжения существенно не менялись [15].

Таким образом, Грандаксин может рассматриваться как эффективный и безопасный препарат для лечения ТР у пациентов с СД.

Литература

1. Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н., Володина М.Н., Малахова Т.С. Эпидемиология наиболее частых психических расстройств у больных сахарным диабетом // Альманах клинической медицины. 2014. № 32. С. 17–23.
2. Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н., Бобров А.Е. Особенности течения сахарного диабета при тревожных состояниях. Учебное пособие. М., 2014. С. 35–37.
3. Niles A.N., Dour H.J., Stanton A.L. et al. Anxiety and depressive symptoms and medical illness among adults with anxiety disorders // J. Psychosom. Res. 2015. Vol. 78. № 2. P. 109–115.
4. Chien I.C., Lin C.H. Increased risk of diabetes in patients with anxiety disorders: a population-based study // J. Psychosom. Res. 2016. Vol. 86. P. 47–52.
5. Старостина Е.Г. Нетяжелые психические расстройства у больных с сахарным диабетом // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 12. С. 35–40.
6. Deschênes S.S., Burns R.J., Schmitz N. Associations between diabetes, major depressive disorder and generalized anxiety disorder comorbidity, and disability: findings from the 2012 Canadian Community Health Survey – Mental Health (CCHS – MH) // J. Psychosom. Res. 2015. Vol. 78. № 2. P. 137–142.
7. Wu L.T., Ghitza U.E., Batch B.C. et al. Substance use and mental diagnoses among adults with and without type 2 diabetes: results from electronic health records data // Drug Alcohol Depend. 2015. Vol. 156. P. 162–169.
8. Demmer R.T., Gelb S., Suglia S.F. et al. Sex differences in the association between depression, anxiety, and type 2 diabetes mellitus // Psychosom. Med. 2015. Vol. 77. № 4. P. 467–477.
9. Sun N., Lou P., Shang Y. et al. Prevalence and determinants of depressive and anxiety symptoms in adults with type 2 diabetes in China: a cross-sectional study // BMJ Open. 2016. Vol. 6. № 8. P. 250–258.
10. Hasan S.S., Clavarino A.M., Dingle K. et al. Diabetes mellitus and the risk of depressive and anxiety disorders in Australian women: a longitudinal study // J. Womens Health (Larchmt). 2015. Vol. 24. № 11. P. 889–898.
11. Gentil L., Vasiliadis H.M., Prévile M., Berbiche D. Adherence to oral antihyperglycemic agents among older adults with mental disorders and its effect on health care Costs, Quebec, Canada, 2005–2008 // Prev. Chronic. Dis. 2015. Vol. 12. ID E230.
12. Tsai M.T., Erickson S.R., Cohen L.J., Wu C.H. The association between comorbid anxiety disorders and the risk of stroke among patients with diabetes: An 11-year population-based retrospective cohort study // J. Affect. Disord. 2016. Vol. 202. P. 178–186.
13. Аведисова А.С. Тревожные расстройства // Психические расстройства в общей медицинской практике и их лечение / под ред. Ю.А. Александровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. С. 66–73.
14. Дюкова Г.М. Грандаксин в клинической практике // Лечение нервных болезней. 2005. № 2 (16). С. 25–29.
15. Кулешова Э.В. Применение тофизопама (Грандаксина) для лечения больных ишемической болезнью сердца // Клиническая фармакология и терапия. 2000. № 5. С. 47–50.
16. Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н., Бобров А.Е. Эффективность и безопасность медикаментозной терапии тревожных расстройств у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 52–55.
17. Скворцов К.Ю., Головачева Т.В. Эффективность тофизопама (Грандаксина) в лечении ишемической болезни сердца: клинко-инструментальное подтверждение // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 12. С. 53–55.

Anxiety Disorders in Patients with Diabetes Mellitus

O.A. Yunilaynen

Scientific Center of Mental Health

Contact person: Olga Aleksandrovna Yunilaynen, olga84j@yandex.ru

Anxiety disorders are common in patients with diabetes mellitus (DM), especially in type 2 DM. Anxiety disorders profoundly worsen disease compensation. Hence, a risk of developing diabetic complications is increased as well as patients' quality of life is lowered. In connection with this, it is necessary to timely reveal anxiety disorders in such patients.

Treatment of anxiety disorders in DM patients is a complex issue due to multiple somatic comorbidities. Tofisopam (Grandaxin®) is efficient and safe drug for treatment of anxiety disorders in DM patients.

Key words: diabetes mellitus, anxiety disorders, depression, tofisopam, Grandaxin

ИНСТИТУТ профессионального образования
Кафедра 
Эндокринологии
25 лет



22 марта
2017

Выставочный конгресс-центр
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова
Москва, ул. Трубецкая, 8

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495)699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru



ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» МЗ РФ
Российское общество акушеров-гинекологов
Российское общество по контрацепции
Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии

XIX научно-практическая конференция
**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ:
актуальные и дискуссионные вопросы**

28 февраля 2017
Москва, Новый Арбат, 36



МЕДЗНАНИЯ⁺
+7(495)699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru



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

Новый базальный инсулин длительного действия Туджео СолоСтар®: преимущества для пациента

А.М. Мкртумян, Л.В. Егшатын

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

В статье обсуждается новая молекула аналога человеческого инсулина гларгин (рДНК-происхождения) в форме инъекций 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®). Для одного и того же количества единиц инсулина гларгин вводимый объем препарата 300 ЕД/мл составляет одну треть часть от вводимого объема препарата 100 ЕД/мл. Это приводит к уменьшению площади поверхности преципитата и, как следствие, постепенному высвобождению инсулина.

В клинических исследованиях EDITION фазы IIIa продемонстрированы эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, сопоставимые с эффективностью и безопасностью инсулина гларгин 100 ЕД/мл, при меньшем риске развития гипогликемических состояний и увеличения массы тела.

Ключевые слова: сахарный диабет, аналоги инсулина, инсулин гларгин, гларгин 300 ЕД/мл, гларгин 100 ЕД/мл, Туджео СолоСтар

Введение

По прогнозам экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), к 2035 г. количество пациентов с сахарным диабетом (СД) увеличится на 55% и составит 592 млн [1]. Рост популяции больных СД, прежде всего СД 2 типа,

и частоты его хронических осложнений – одни из самых актуальных проблем здравоохранения, с которыми сегодня сталкивается мировое сообщество.

Скачкообразное повышение числа больных обуславливает увеличение общих расходов [2]. В связи со сказанным для выявления

экономичной и результативной программы лечения необходимо прямое сравнение эффективности и стоимости сахароснижающих препаратов.

Инициация коррекции гликемии у большинства пациентов с СД 2 типа начинается с изменения образа жизни и приема одного или нескольких пероральных сахароснижающих препаратов. Однако по мере прогрессирования заболевания назначение инсулинотерапии становится неизбежным.

С учетом данных о связи между компенсацией углеводного обмена и частотой сосудистых осложнений, а также необходимости защиты бета-клеток от воздействия проапоптических стимулов использование инсулина, при наличии показаний, остается наиболее эффективным вариантом терапии СД 2 типа и единственным патогенетически обоснованным и жизненно необходимым вариантом терапии СД 1 типа.

Результаты исследования ACHIEVE, проведенного в России, показали, что у пациентов при инициации базальной инсулинотерапии средний уровень глики-



рованного гемоглобина (HbA1c) составлял 9,7%, терапии готовыми смесями – 10,1%, базис-болюсной терапии – 10,4%. Полученные данные свидетельствуют о том, что инсулинотерапия, как правило, назначается при уровне HbA1c > 9,0% [3].

В последние годы показания к инсулинотерапии при СД 2 типа расширились. Она назначается при недостаточности функционирования бета-клеток поджелудочной железы, выраженной глюкозотоксичности, непереносимости и недостаточной эффективности пероральных препаратов [4, 5]. Согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) [6] базальная инсулинотерапия признана терапией первой линии при недостаточном контроле СД 2 типа в связи с более низким риском развития гипогликемий и увеличения массы тела.

Необходимо подчеркнуть, что при рассмотрении эффективности, переносимости и затратности разных вариантов лечения СД инсулинотерапия признана не только самой мощной, но и наиболее экономически выгодной [7].

Нежелательные эффекты инсулинотерапии, такие как повышение массы тела и эпизоды гипогликемии, можно минимизировать с помощью коррекции питания, уровня физической активности [8] и более разумного подхода к выбору целевых значений гликемии – в зависимости от возраста пациента, наличия у него осложнений и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Использование базальных инсулинов с меньшей вариабельностью, более продолжительным периодом действия, стабильным высвобождением из подкожно-жировой клетчатки является предпочтительным в силу низкого риска развития гипогликемии. Такими свойствами обладают аналоги инсулина длительного действия [9].

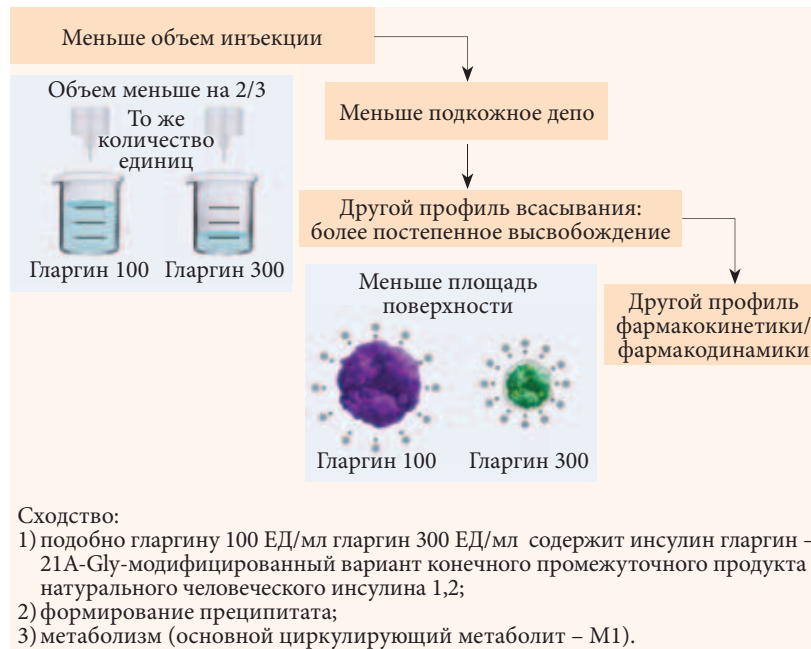
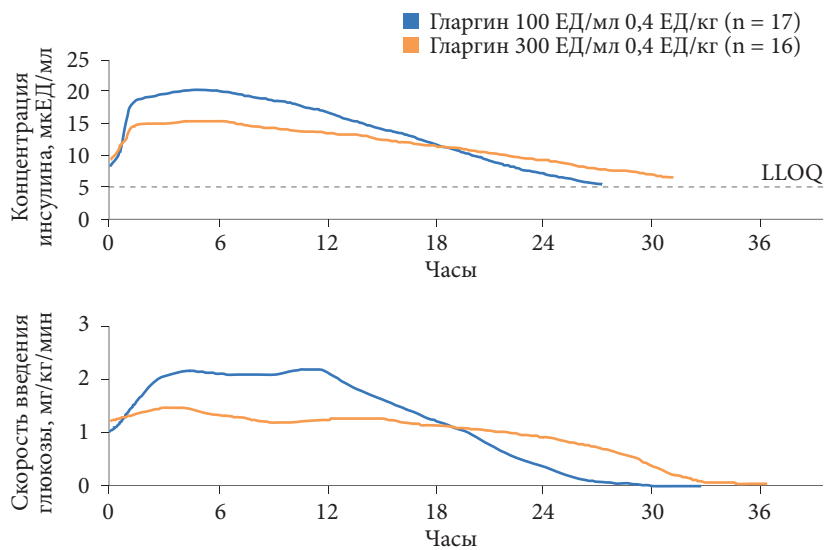


Рис. 1. Различия и сходство гларгина 300 ЕД/мл и гларгина 100 ЕД/мл



Примечание. LLOQ (lower limit of quantification) – нижний предел количественного определения (5,02 мкЕД/мл).

Рис. 2. У гларгина 300 ЕД/мл по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл более плавный и длительный профиль фармакокинетики и фармакодинамики (свыше 24 часов)

Для инсулина гларгин минимальный риск гипогликемий и сердечно-сосудистой безопасности доказаны в исследованиях ORIGIN [10]. Установлено также, что применение гларгина вместо детемира снижает стоимость лечения на 36–39% [11, 12].

Необходимость в препаратах, которые обладают меньшей вариабельностью, медленным высвобождением инсулина из преципитата, минимальным риском развития эпизодов гипогликемии, побудила к разработке новых аналогов базального инсули-

эндокринология

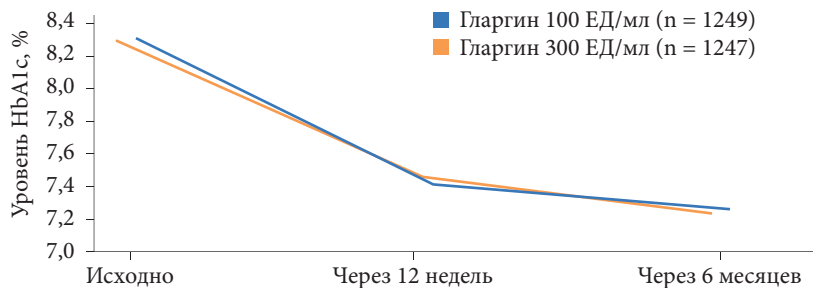


Рис. 3. Динамика HbA1c при применении гларгина 300 и 100 ЕД/мл

на длительного действия, таких как гларгин 300 ЕД/мл, деглюдек и пеглизпро.

Туджео СолоСтар®

В настоящее время в России зарегистрирован новый препарат, содержащий молекулу инсулина гларгин, Туджео СолоСтар® (компания «Санофи», Германия). Однако в отличие от Лантуса (100 ЕД/мл) концентрация гларгина в нем составляет 300 ЕД/мл. Для одного и того же количества единиц инсулина гларгин вводимый объем препарата 300 ЕД/мл составляет одну треть часть от вводимого объема препарата 100 ЕД/мл (рис. 1). Это приводит к уменьшению площади поверхности преприпитата и, как следствие, более постепенному высвобождению инсулина из преприпитата. Гларгин 300 ЕД/мл отличается от гларгина 100 ЕД/мл более плавным фармакокинетическим профилем и длительностью действия (до 36 часов) за счет снижения объема вводимого препарата (рис. 2), уменьшения площади поверхности подкожного депо и более медленного и плавного высвобождения из депо [13]. Эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с таковыми инсулина гларгин 100 ЕД/мл изучались в исследовании EDITION [14–16]. Фармакокинетические и фармакодинамические профили инсулина гларгин 300 ЕД/мл у пациентов с СД 1 типа – в исследованиях R.H. Becker и соавт. [17, 18].

Эффективность и безопасность
Исследование EDITION – многоцентровое рандомизированное

открытое шестимесячное клиническое исследование фазы IIIa. В него было включено более 3500 пациентов с неконтролируемым СД. Исследование состояло из четырех частей. Участниками исследований EDITION 1–3 стали пациенты с СД 2 типа (n = 2496), исследования EDITION 4 – пациенты с СД 1 типа.

Критерии исключения из исследования – уровень HbA1c < 7% во всех четырех исследованиях, HbA1c > 10% в EDITION 1 и > 11% в EDITION 3.

В исследовании EDITION 1 были включены пациенты, получавшие базальный инсулин и инсулин короткого действия [14], в EDITION 2 – базальный инсулин в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами [15], в EDITION 3 – принимавшие только пероральные препараты [16]. В группу инсулина гларгин 300 ЕД/мл рандомизировано 1247 пациентов, в группу инсулина гларгин 100 ЕД/мл – 1249.

В исследованиях использовались модифицированные шприц-ручки: в EDITION 1 и 2 – шприц-ручка СолоСтар, в EDITION 3 – ТактиПен или СолоСтар.

В исследованиях с участием пациентов с СД 2 типа минимальным

шагом титрации была доза 3 ЕД для обеих ручек. Шаг 1,5 ЕД был возможен только в исследованиях с участием пациентов с СД 1 типа (EDITION 4, EDITION JP1). Титрация дозы препарата проводилась до достижения целевого уровня гликемии натощак 4,4–5,6 ммоль/л. Результаты исследования EDITION продемонстрировали сопоставимость эффектов гларгина 300 и 100 ЕД/мл по показателю «достижение гликемического контроля». Среднее снижение уровня HbA1c в группах составило $-1,02 \pm 0,03\%$ (95%-ный доверительный интервал (ДИ) $-0,08$ – $0,07\%$) (рис. 3) [19].

Необходимо также отметить, что через шесть месяцев терапии значимой разницы по вариабельности гликемии натощак между группами не зафиксировано (0,02% при 95% ДИ 0,89–0,93): $20,0 \pm 0,32\%$ для гларгина 300 ЕД/мл и $20,0 \pm 0,33\%$ для гларгина 100 ЕД/мл.

Тяжелая гипогликемия в обеих группах отмечалась редко. Тем не менее в группе гларгина 300 ЕД/мл кумулятивное количество эпизодов ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии было меньше на 31%. Так, в исследовании EDITION 2 снижение кумулятивной частоты ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии за период наблюдения было статистически значимым и составило 48%. В исследовании EDITION 3 кумулятивная частота ночной подтвержденной и тяжелой гипогликемии между двумя группами статистически значимо не различалась. В исследовании EDITION 1 снижение кумулятивной частоты ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии за период исследова-

Гларгин 300 ЕД/мл отличается от гларгина 100 ЕД/мл более плавным фармакокинетическим профилем и длительностью действия (до 36 часов) за счет снижения объема вводимого препарата, уменьшения площади поверхности подкожного депо и более медленного и плавного высвобождения из депо

эндокринология

Для жизни с СД 1 и 2 типа*

**Туджео**
инсулин гларгин 300 ЕД/мл

Уверенность на новом уровне!



Стабильный предсказуемый контроль гликемии 24 часа и более^{1, 3}



Меньший риск гипогликемии по сравнению с Лантусом^{® 2, 4, 6}



Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность гларгина^{1, 5}

ПОСЛЕДНЕЕ ПОКОЛЕНИЕ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА

ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛАНТУСА

Инсулин гларгин 100 ЕД/мл



Реклама

Только для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

* Лечение сахарного диабета у взрослых.

СД 1 типа: сахарный диабет 1-го типа; СД 2 типа: сахарный диабет 2-го типа.

1. Инструкция по применению Туджео SoloStar[®]. 2. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243. 3. Becker R. H. et al. Diabetes Care 2015; 38 (4): 637–643. 4. Ritzel R. et al. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17: 859–867. 5. Gerstein H. C. et al. New Eng. J. Med. 2012; 366(7): 319–328. 6. Home P. et al. Diabetes Care 2015; 38: 2217–2225.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения Туджео SoloStar[®]. Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео SoloStar[®]. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида Escherichia coli (штамм K12), и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео SoloStar[®] – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (М-крэзол) – 2,70 мг, цинка хлорид – 0,19 мг (соответствует 0,09 мг цинка), глицерол (85 %) – 20 мг, натрия гидроксид – до pH 4,0, хлористоводородная кислота – до pH 4,0, вода для инъекций – до 1,0 мл. Показание к применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: препарат Туджео SoloStar[®] следует вводить подкожно 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедер, чередуя места инъекции. Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и только под медицинским наблюдением. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео SoloStar[®] нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином и разводить, он не предназначен для внутривенного введения и для введения с помощью инсулиновой помпы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео SoloStar[®] после первого применения – 4 недели. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгин или к любому из вспомогательных веществ препарата; возраст до 18 лет. Особые указания. У пациентов с нарушением функции почек, тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может быть уменьшена. При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови. Если инсулин был заморожен, его использовать нельзя, а шприц-ручку следует утилизировать. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Лекарственные средства, которые могут увеличить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССП, ингибиторы АПФ, салицилаты, дигопирамида; фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропиксифен, сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметики; глюкоагон, изоиазид, производные фенотиазина, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, эстрогены и гестагены, ингибиторы протеаз и атипичные нейролептики. При применении пиоглитазона в комбинации с инсулином сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов с риском развития сердечной недостаточности. Беременность и период грудного вскармливания. Не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению препарата Туджео SoloStar[®] у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео SoloStar[®] при беременности. Побочные действия: гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекций может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. Другие нечастые, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка: передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни гипогликемии. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: А10АЕ04. Срок годности: 2,5 года.

SARU.DIA.16.04.0497



Результаты исследования EDITION показали сопоставимость эффектов гларгина 300 и 100 ЕД/мл по показателю «достижение гликемического контроля» в течение шести месяцев.

Тяжелая гипогликемия в обеих группах отмечалась редко.

Однако в группе гларгина 300 ЕД/мл кумулятивное количество эпизодов ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии было меньше на 31%

ния было статистически значимым и составило 25%. Снижение частоты случаев гипогликемии наблюдалось уже в первые восемь недель лечения и продолжалось в дальнейшем. Это объясняется более плавным и длительным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилями.

За период исследования доза базального инсулина увеличивалась в обеих группах, особенно в первые 12 недель. Средняя доза гларгина 300 ЕД/мл составила $0,85 \pm 0,36$ ЕД/кг/день, гларгина 100 ЕД/мл – $0,76 \pm 0,32$ ЕД/кг/день. Таким образом, в группе гларгина 300 ЕД/мл доза оказалась выше на 12%, что было отмечено во всех трех исследованиях EDITION. Предполагают, что это может быть связано с более длительным депонированием гларгина 300 ЕД/мл в подкожной клетчатке и увеличением ферментативной инактивации тканевыми пептидазами в месте инъекции.

При увеличении дозы препаратов регистрировалось незначительное увеличение массы тела – на $0,51 \pm 0,10$ кг для гларгина 300 ЕД/мл и $0,79 \pm 0,10$ кг для гларгина 100 ЕД/мл. Разница между группами по данному показателю составила 0,28 кг (95% ДИ -0,55– -0,01, $p = 0,039$).

Частота побочных эффектов была сопоставима во всех трех исследованиях EDITION. Нежелательные явления отмечались у 57,3% пациентов, получавших гларгин 300 ЕД/мл, и 53,7% пациентов, получавших гларгин 100 ЕД/мл. Осложнения в местах инъекций

в группе гларгина 300 ЕД/мл выявлены в 2,4% случаев, в группе гларгина 100 ЕД/мл – в 3,1%. Серьезные нежелательные явления зафиксированы у 5,2% пациентов, получавших гларгин 300 ЕД/мл, и 5,0% пациентов, получавших гларгин 100 ЕД/мл, летальный исход – у 4 (0,3%) и 3 (0,2%) пациентов соответственно. Однако летальные исходы авторы не связывали с приемом препаратов [14–16].

Таким образом, в исследованиях EDITION 1–3 инсулин гларгин 300 ЕД/мл продемонстрировал сопоставимый с инсулином гларгин 100 ЕД/мл гликемический контроль с меньшей частотой эпизодов гипогликемии и риском увеличения массы тела.

Фармакологическая активность

Оценка фармакологической активности инсулина гларгин 300 ЕД/мл проведена в клиническом исследовании R.H. Vecker и соавт. Пациентам с СД 1 типа ($n = 50$) вводили инсулин в дозе 0,4 ЕД/кг один раз в день на протяжении шести дней. На шестой день проводили 24-часовой эугликемический клэмп [17]. Авторами выявлена низкая вариабельность концентраций инсулина. Кумулятивное действие характеризовалось практически линейным графиком в течение 24 часов, среднее колебание концентрации составляло 3,3 (2,7–4,7) мкЕД/мл. Срединная вариабельность за 24 часа – 1,8 (1,6–2,1) мкЕД/мл, перепад – 0,8 (0,6–1,1) мкЕД/мл, колебание между максимальной и минимальной концентрация-

ми в равновесном состоянии – 0,6 (0,4–0,8) мкЕД/мл. Средний показатель внутрииндивидуальной вариабельности концентрации инсулина в течение суток составил 17,4% с коэффициентом вариабельности концентрации препарата между участниками 34,8%. Сделан вывод: после введения инсулина гларгин 300 ЕД/мл наблюдаются низкие колебания концентраций препарата с высокой воспроизводимостью его действия.

В другом исследовании R.H. Vecker и соавт. [18] изучены фармакокинетические и фармакодинамические профили инсулинов гларгин 300 и 100 ЕД/мл у пациентов с СД 1 типа (С-пептид плазмы $< 0,3$ нмоль/л) методом эугликемического клэмп в равновесном состоянии после введения препарата один раз в день в течение восьми дней.

Так, после последнего введения инсулинов в дозе 0,4 ЕД/кг эугликемия сохранялась в течение 32,7 и 28,7 часа соответственно. При введении гларгина 300 ЕД/мл в дозе 0,6 ЕД/кг эугликемия сохранялась до 35,3 часа. Экспозиция гларгина 300 ЕД/мл характеризовалась более ровным распределением на протяжении всего клэмп. При введении гларгина 300 ЕД/мл жесткий гликемический контроль (≤ 105 мг/дл) поддерживался на 5 часов дольше (медиана 30 часов), чем при введении гларгина 100 ЕД/мл. У первого препарата также наблюдалась низкая 24-часовая и междневная вариабельность экспозиции.

Таким образом, в равновесном состоянии гларгин 300 ЕД/мл обладает более стабильным и пролонгированным фармакокинетическим профилем по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл.

Заключение

Учитывая положительные фармакодинамические, фармакокинетические эффекты инсулина гларгин 300 ЕД/мл, а также достижение на его фоне эугликемии с меньшим риском гипогликемий, можно рекомендовать препарат в качестве базального инсулина пациентам с СД 1 и 2 типов. ☼



Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. 2013.
2. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012 // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. № 4. P. 1033–1046.
3. Шестакова М.В. Программа Achieve в России: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности начала и интенсификации инсулинотерапии с помощью аналогов инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших инсулин, в повседневной клинической практике // *Сахарный диабет*. 2012. № 1. С. 63–70.
4. 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.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й вып.) // *Сахарный диабет*. 2015. Т. 18. № 1С. С. 1–112.
6. Nathan D., Buse J., Davidson M. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.
7. Аметов А.С. Инсулинотерапия. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 115–143.
8. Home P., Naggar N., Khamseh M. et al. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the Achieve study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 94. № 3. P. 352–363.
9. Owens D.R., Matfin G., Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014. Vol. 30. № 2. P. 104–119.
10. ORIGIN trial investigators, Gilbert R.E., Mann J.F. et al. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial // *Diabetologia*. 2014. Vol. 57. № 7. P. 1325–1331.
11. Pscherer S., Dietrich E.S., Dippel F.W., Neilson A.R. Comparison of one-year costs of type 2 diabetes treatment with insulin glargine or insulin detemir in a basal supported oral therapy (BOT) in Germany // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 48. № 2. P. 129–137.
12. Guisasaola A., Llorente C., Rubio-Terres C. Cost analysis of type 2 diabetes mellitus treatment with glargine insulin or detemir insulin in Spain // *Rev. Esp. Econ. Salud*. 2007. Vol. 6. P. 304–310.
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар // grls.rosminzdrav.ru.
14. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemien M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1) // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 10. P. 2755–2762.
15. Yki-Jarvinen H., Bergenstal R., Ziemien M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2) // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 12. P. 3235–3243.
16. Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3) // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 4. P. 386–394.
17. Becker R.H., Nowotny I., Teichert L. et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 3. P. 261–267.
18. Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K. et al. New insulin glargine 300 Units/mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units/mL-1 // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. № 4. P. 637–643.
19. Ritzel R., Roussel R., Bolli G.B. et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 9. P. 859–867.

A Novel Basal Long-Acting Insulin Analog Toujeo SoloStar®: Benefits for a Patient

A.M. Mkrtumyan, L.V. Yegshatyan

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

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

A novel human insulin analog glargine (rdDNA origin) for injections 300 U/ml (Toujeo SoloStar®) is discussed in the paper. A volume of glargine injected to patients for the same amount of insulin 300 U/ml units was equal to one third of the volume of insulin 100 U/ml. It results in decreasing precipitate surface area and, subsequently, gradual insulin release. Clinical study Phase IIIa EDITION demonstrated that insulin analog glargine applied at dose of 300 U/ml was comparable with glargine 100 U/ml in terms of efficacy and safety in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, with lower risk of developing hypoglycemic conditions and body weight gain.

Key words: diabetes mellitus, insulin analog, insulin glargine, glargine 300 U/ml, glargine 100 U/ml, Toujeo SoloStar

Эндокринология



Гипогликемическая терапия сахарного диабета 2 типа: проблемы долгосрочной безопасности

О.М. Смирнова, И.В. Кононенко

Адрес для переписки: Ольга Михайловна Смирнова, dr_smr@mail.ru

Лекарственная безопасность является одним из приоритетных направлений современной медицины и фармации. Это объясняется динамическим ростом фарминдустрии, повышением сенсбилизации пациентов к химическим и биологическим веществам в результате полипрагмазии, использованием недоброкачественных медикаментов (нарушение правил хранения, подделки и т.д.).

В статье приводятся данные многоцентровых международных исследований долгосрочной безопасности применения гипогликемических препаратов разных групп.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гипогликемическая терапия, нежелательные явления, малигнизация, сердечно-сосудистые осложнения

Распространенность сахарного диабета (СД) продолжает катастрофически увеличиваться. Если в 2000 г. в мире насчитывалось 171 млн (2,8%) больных, в 2015 г. – 415 млн, то к 2040 г., по прогнозам экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), их число повысится на 55% – более 642 млн. Необходимо также учитывать, что в половине случаев (46,5%) сахарный диабет остается недиагностированным [1]. Поскольку сахарный диабет – хроническое заболевание, для его контроля пациенту необходимо принимать гипогликемические препараты пожизненно.

Поэтому встает вопрос не только об эффективности, но и безопасности такой терапии.

Лекарственная безопасность является одним из приоритетных направлений современной медицины и фармации. Его актуальность определяется динамическим ростом фарминдустрии, повышением сенсбилизации пациентов к химическим и биологическим веществам в результате полипрагмазии, применением недоброкачественных медикаментов (нарушение правил хранения, подделки и т.д.). Так, за последние 40 лет с фармацевтического рынка по разным причинам, связанным с недоста-

точной безопасностью, было изъято 130 лекарственных средств.

На сегодняшний день заболеваемость и смертность, ассоциированные с применением лекарств, – одна из основных проблем здравоохранения. «Лекарственные» болезни ежегодно уносят жизни 140–200 тыс. жителей США и занимают четвертое место среди причин смерти после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и инсультов.

Наиболее уязвимыми оказываются пациенты детского и пожилого возраста. Побочные реакции терапии часто становятся независимой причиной госпитализации или продления ее сроков – с 6,8 до 10,6 дня. Следовательно, увеличиваются расходы здравоохранения. Так, финансовые затраты, связанные с нивелированием нежелательных эффектов препаратов, в США в 1995 г. составили 76,6 млрд долларов, в 2000 г. – более 177 млрд долларов, в странах Евросоюза – примерно 20% общего бюджета [2].

Нежелательные явления: вопросы терминологии, классификация

Под нежелательными явлениями (эффектами) понимается любое неблагоприятное изменение в состоянии пациента, получающего



фармацевтический продукт. Данные изменения могут носить как субъективный, так и объективный характер. К последним, в частности, относятся аномальные значения лабораторных анализов.

Термины «нежелательные (побочные) реакции» и «нежелательные (побочные) эффекты» взаимозаменяемы. Однако первое используется применительно к пациенту, второе – к свойствам препарата.

Согласно классификации, разработанной комитетом экспертов Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization – WHO), побочные реакции лекарственных средств подразделяются на четыре типа:

- тип А – зависимые от дозы препарата (обусловлены фармакологическими свойствами);
- тип В – независимые от дозы (аллергические (псевдоаллергические), идиосинкразия);
- тип С – при длительном приеме препарата (толерантность, синдром отмены, лекарственная зависимость, кумулятивные эффекты, эффекты подавления выработки гормонов);
- тип D – отсроченные эффекты (канцерогенные, мутагенные, тератогенные, эмбриотоксические).

Неблагоприятные побочные реакции типа D встречаются редко и носят дозозависимый характер.

Система фармаконадзора

Программа ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств реализуется с 1968 г. Фармаконадзор – это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с препаратом.

В настоящее время участниками данной программы являются 86 стран, в том числе Россия (с 1997 г.) [3].

Координирующий центр, расположенный в Уппсале (Швеция), отвечает за ведение глобальной базы данных о побочных реакциях – Виджибэйс. Сегодня база

данных насчитывает более 5 млн сообщений.

В нашей стране контроль безопасности лекарств осуществляется в соответствии с Федеральным законом от 05.06.1998 № 86 «О лекарственных средствах».

В октябре 2007 г. на базе Научного центра экспертизы средств медицинского применения создан Федеральный центр мониторинга безопасности. Источниками информации о побочных реакциях препаратов служат данные постмаркетинговых клинических исследований, спонтанные сообщения, мониторинг данных стационара, рецептурный мониторинг, результаты метаанализов.

В то же время многие исследователи отмечают, что при развитии побочных реакций вследствие приема лекарственных средств лишь небольшая часть пациентов обращается к врачам – 10 из 36%. В лучшем случае это заканчивается временной нетрудоспособностью, в худшем – стойкой утратой трудоспособности или смертью больного (рисунок) [4].

Изучение безопасности гипогликемических препаратов

Началом активного изучения отдаленных результатов антидиабетической терапии следует считать 60–70-е гг. прошлого века. Результаты исследования UGDP (1960–1968 гг.) показали повышение риска сердечно-сосудистой смерти у больных СД, получавших препараты сульфонилмочевины первой генерации – толбутамид, ацетогексамид, толазамид и хлорпропамид [5].

Был сделан вывод: производные сульфонилмочевины (первой генерации) повышают риск смерти больных СД. По этой причине данные препараты были названы убийцами и запрещены к использованию в США и ряде других стран.

Последующий многократный анализ полученных данных позволил объяснить неуспех университетского исследования и сделать окончательный вывод. Производные сульфонилмочевины (ПСМ) пред-

- Временная нетрудоспособность или смерть
- Госпитализация
- Продление госпитализации
- Госпитализация в отделение интенсивной терапии
- Стойкая нетрудоспособность или смерть

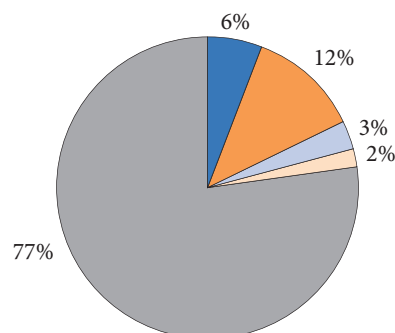


Рисунок. Последствия развития побочных реакций при применении лекарственных средств

ставляют опасность только для пациентов с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В 80-е гг. прошлого века получены производные сульфонилмочевины второй генерации. Они отличались большей эффективностью при меньшей токсичности и имели дозы в 100 раз ниже. Речь, в частности, идет о глипизиде, глибенкламиде, глибуриде, глимепириде, гликлазиде (Диабетон МВ, «Лаборатории Сервьё», Франция) и гликвидоне. Указанные препараты используются и в настоящее время.

В дальнейшем изучение отдаленных последствий лечения разными антигипергликемическими препаратами продолжилось. Наибольший интерес представляют такие, как канцерогенность, тератогенность, сердечно-сосудистые осложнения: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый инфаркт миокарда (ОИМ), сердечно-сосудистая смерть [6].

Применение сахароснижающих препаратов и риск развития рака

Эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о том, что пациенты с СД подвергаются существенно более высокому риску образования различных типов опухолей.



С одной стороны, СД 2 типа и рак имеют много общих факторов развития, однако потенциальные биологические связи между заболеваниями до конца не ясны. С другой – результаты наблюдательных исследований показали, что некоторые препараты, используемые для коррекции гликемии, могут как повышать, так и снижать риск развития рака [7].

Бигуаниды

Препараты группы бигуанидов не стимулируют секрецию инсулина, но, увеличивая периферическую утилизацию глюкозы тканями через активирование пострецепторных механизмов действия инсулина и транспортеров глюкозы, уменьшают инсулинорезистентность. Второй важный механизм их действия – замедление глюконеогенеза и снижение продукции глюкозы печенью посредством ингибирования окисления липидов. В настоящее время используется только диметилбигуанид – метформин.

Снижение риска развития онкологических заболеваний у пациентов, принимавших метформин, продемонстрировано в ряде исследований. Наибольший интерес представляет работа S.L. Bowker и соавт. (2006). Авторами обследовано 10 309 пациентов с СД 2 типа, которым впервые были назначены метформин, ПСМ и инсулин. Средний возраст больных – $63,4 \pm 13,3$ года. 55,0% участников – мужчины. Частота смертей от рака составила 4,9% (162 из 3340) среди получавших ПСМ, 3,5% (245 из 6969) – метформин и 5,8% (84 из 1443) – инсулин. Полученные результаты продемонстрировали двукратное увеличение частоты развития онкологических заболеваний в группе инсулинотерапии по сравнению с группой терапии метформином – относительный риск (ОР) 1,9 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,5–2,4, $p < 0,0001$). В группе ПСМ такой риск также оказался значительно выше – 1,3 (95% ДИ 1,1–1,6, $p = 0,012$) [8].

Риск злокачественных новообразований у больных СД 2 типа в за-

висимости от вида проводимой терапии изучали С.]. Currie и соавт. [9]. В ретроспективное когортное исследование было включено 62 809 пациентов с СД 2 типа старше 40 лет. Участников разделили на четыре группы: монотерапия метформином (31 421) или ПСМ (7439), комбинированная терапия метформином и ПСМ (13 882) и инсулинотерапия (10 067). Исследователи регистрировали любую форму солидной опухоли или рак молочной железы, толстой кишки, поджелудочной железы или простаты. Наименьший ОР был отмечен у принимавших метформин. Для сравнения – при применении комбинированной терапии «метформин + ПСМ» (по сравнению с монотерапией метформином) ОР составил 1,08 (95% ДИ 0,96–1,21), ПСМ – 1,36 (95% ДИ 1,19–1,54), различных режимов инсулина – 1,42 (95% ДИ 1,27–1,60). Инсулинотерапия по сравнению с терапией метформином повышала риск развития колоректального рака – ОР 1,69 (95% ДИ 1,23–2,33), рака поджелудочной железы – 4,63 (95% ДИ 2,64–8,10), но не влияла на риск развития рака молочной железы, простаты. Риски при лечении ПСМ и инсулином были практически одинаковыми. Сделан вывод: секретогоги и инсулин чаще приводят к развитию солидного рака по сравнению с метформином. Комбинация с последним значительно снижает указанный риск. Использование аналогов инсулина не ассоциируется с повышенным риском развития рака по сравнению с использованием человеческого инсулина.

При анализе полученных данных установлено, что в группе пациентов, получавших метформин, значительно снижался риск развития рака толстой кишки и поджелудочной железы. Однако такой закономерности не наблюдалось в отношении рака предстательной и молочной железы. Редуцирование роста злокачественных клеток на фоне монотерапии метформином составило 0,54 (95% ДИ 0,43–0,66).

Даже добавление метформина к проводимой сахароснижающей терапии уменьшало риск малигнизации до 0,54 (95% ДИ 0,43–0,66). Необходимо отметить, что применение метформина при синдроме поликистозных яичников, который характеризуется инсулинорезистентностью и выступает в качестве фактора риска развития рака тела матки, способствует нивелированию возможной атипической гиперплазии эндометрия.

Интерес представляют исследования российских ученых, в которых бигуаниды наряду с гиполипидемическими препаратами и диетой назначались на длительный срок более чем 300 больным раком молочной железы и толстой кишки, подвергшимся оперативному лечению. Через три – семь месяцев наблюдения зафиксировано повышение кумулятивной выживаемости [10].

Противоопухолевый эффект метформина, скорее всего, связан с активацией циклической аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы (АМПК), контролирующей обмен глюкозы и липидов. АМПК активирует путь аденозинмонофосфат/аденозинтрифосфат (АМФ/АТФ). Последний играет ключевую роль в клеточном энергетическом балансе за счет увеличения уровня АТФ. Известно, что многие метаболические эффекты метформина реализуются в присутствии АМПК, в том числе ингибирование mTOR (mammalian target of rapamycin) с последующим восстановлением чувствительности клеток к инсулину и снижением гиперинсулинемии как фактора развития опухолей. Кроме того, mTOR регулирует многие звенья клеточного метаболизма, в том числе биосинтез аминокислот, гомеостаз глюкозы, жировой обмен, играя существенную роль в адипогенезе и накоплении липидов. Таким образом, mTOR-киназа объектирует клеточные сигналы от факторов роста, питания и скорости метаболизма для регуляции синтеза белка и роста клеток [11].

Использование рапамицина, ингибитора mTOR, и его производных при лечении некоторых онкологических заболеваний оказало положительный эффект.

Производные сульфонилмочевины

Действие ПСМ направлено на стимулирование секреции инсулина бета-клетками островков Лангерганса для преодоления имеющейся инсулинорезистентности и восполнения дефицита инсулина.

В упомянутом выше исследовании С. J. Currie и соавт. [9] монотерапия ПСМ характеризовалась высоким риском развития онкопатологии – 1,36 (95% ДИ 1,19–1,54).

Убедительные данные представлены М. Monami и соавт. (2009) [12], которые оценили заболеваемость раком у пациентов с СД 2 типа, получавших разные препараты ПСМ. В опытную группу вошли 195 пациентов (средний возраст $69,0 \pm 9,2$ года), у которых за период наблюдения появились злокачественные новообразования. В контрольную – 195 больных, у которых за период наблюдения рак не развился. Партнеры подбирали по возрасту, полу, длительности диабета, индексу массы тела, уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), наличию сопутствующих заболеваний, вредных привычек (курение и злоупотребление алкоголем). Воздействие сахароснижающих препаратов оценивали в течение десяти лет до наступления события либо соответствующей индексной даты.

После поправки результатов относительно приема сопутствующих препаратов установлено, что терапия метформином или гликлазидом (Диабетон МВ) более 36 месяцев достоверно снижает риск развития рака (скорректированный ОР 0,28 (95% ДИ 0,13–0,57), $p < 0,001$ и 0,40 (95% ДИ 0,21–0,57), $p = 0,004$ соответственно). Применение глибенкламида не менее 36 месяцев, наоборот, ассоциировалось с возрастанием указанного риска (скорректированный ОР 2,62 (95% ДИ 1,26–5,42), $p = 0,009$). Лечение инсулином, глитазонами

и/или акарбозой не характеризовалось значимыми различиями в заболеваемости раком. Таким образом, ПСМ при длительном лечении по-разному влияют на риск развития рака. Представляется важным дальнейшее изучение возможного защитного действия гликлазида (Диабетон МВ), а также степени риска, связанного с применением глибенкламида.

Многофакторный анализ показал, что терапия не менее 36 месяцев стимуляторами секреции инсулина, препаратами, повышающими чувствительность к инсулину (сенситайзерами), инсулином или акарбозой достоверно не влияет на риск злокачественных новообразований (скорректированный ОР 0,72 (95% ДИ 0,43–1,19), 0,85 (95% ДИ 0,52–1,39), 1,01 (95% ДИ 0,64–1,59) и 0,65 (95% ДИ 0,11–3,95) соответственно).

После поправки на прием других сахароснижающих препаратов терапия метформином более 12 или 36 месяцев ассоциировалась с достоверным снижением риска развития рака ($p < 0,001$ для обоих сравнений), в то время как терапия тиазолидиндионом (глитазонами), инсулином или акарбозой не влияла на таковой.

Инкретины

Два недавно разработанных класса препаратов либо усиливают (ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4)), либо имитируют эффект гормонов кишечника – инкретинов (агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1)). В результате улучшается глюкозозависимая секреция инсулина, уменьшаются постпрандиальные уровни глюкагона и замедляется опорожнение желудка. Первым представителем класса миметиков инкретина стал эксенатид, который гомологичен ГПП-1 примерно на 50%.

У мышей и крыс на фоне введения лираглутида в дозах, существенно превышающих используемые при лечении СД 2 типа, описано развитие С-клеточной гиперплазии и С-клеточных опухолей, включая карциномы. Однако в отношении

человека на данный момент подобного эффекта препарата не доказано.

В то же время в клинических исследованиях, в том числе долгосрочных, отмечалось умеренное повышение уровня кальцитонина [13]. Данные препараты противопоказаны при наличии семейных форм медуллярного рака щитовидной железы или синдроме множественной эндокринной неоплазии 2 типа.

В исследованиях на животных показано, что инкретины усиливают транскрипцию гена инсулина, активируют пролиферацию бета-клеток, ингибируют их апоптоз, способствуют неогенезу [14, 15].

Результаты клинических исследований продемонстрировали безопасность как аГПП-1, так и иДПП-4 в отношении риска развития онкологических заболеваний.

Однако опыт применения указанных препаратов относительно небольшой (в России более 10 лет), поэтому необходим более длительный период наблюдения.

Инсулин и его аналоги

Согласно данным, полученным как в условиях *in vitro*, так и в некоторых многоцентровых исследованиях, препараты инсулина способны увеличивать риск злокачественных новообразований у пациентов с СД. Однако потенциальный риск не сопоставим с реальной пользой – возможностью длительного контроля гликемии и, как следствие, предотвращением развития микрососудистых осложнений. Кроме того, инсулин воздействует на уже образовавшиеся раковые клетки и не вызывает роста новых.

Поэтому консультативная группа Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) инициировала проведение независимых исследований для определения связи между инсулинотерапией и частотой злокачественных новообразований. Особенно актуально было подтвердить безопасность использования аналогов ин-



сулина, поскольку это вызывает наибольшую тревогу.

В 2009 г. L.G. Hemkens и соавт. [16] при сравнении эффектов разных типов инсулина у больных диабетом зафиксировали увеличение риска малигнизации при применении инсулина гларгин.

Исследователи проанализировали данные 127 031 пациента. Большая часть больных страдала СД 2 типа, их средний возраст – 67 лет. 39% пациентов получали инсулин. Всех участников разделили на четыре группы: первая – 95 804 (75,4%) пациентов – получала только человеческий инсулин, вторая – 4103 (3,2%) – инсулин аспарт, третья – 3269 (2,6%) – инсулин лизпро, четвертая – 23 855 (18,8%) пациентов – инсулин гларгин.

В каждой группе проводилось дополнительное титрование дозы препаратов, что позволило сделать вывод о существовании дозозависимого эффекта инсулинотерапии на риск малигнизации. Это значительно усложнило объективную оценку полученных результатов. Так, частота развития рака среди применявших человеческий инсулин превышала таковую среди применявших аналоги инсулина. Однако дозы человеческого инсулина были значительно выше – средняя доза человеческого инсулина 37 Ед/сут, инсулина гларгин 22 Ед/сут. При введении стандартной дозы как человеческого, так и инсулина гларгин (50 Ед/сут) риск развития рака составлял 1,57 (95% ДИ 1,54–1,60) и 1,78 (95% ДИ 1,68–1,89) соответственно.

Плюсами исследования стали большой объем базы данных и продолжительный период наблюдения (с января 2001 по июнь 2005 г.), недостатком – маленький период применения инсулина гларгин (1,31 года). Следовательно, полученные результаты не могут в полной мере отражать риск развития рака в течение жизни. Тем не менее, если считать стимуляцию роста раковых клеток одним из пусковых факторов малигнизации клеток, можно предположить, что и ре-

зультат воздействия препарата, обладающего данным свойством, проявится в более ранние сроки. Необходимо также учитывать средний возраст пациентов и отсутствие данных по разным возрастным группам и органоспецифичности.

Шотландское исследование включало пациентов, получавших инсулин с 2002 по 2004 г. [17]. Первая группа применяла инсулин гларгин (447 (1,2%) больных), вторая – инсулин гларгин в комбинации с любым другим инсулином сравнения (3512 (9,7%) пациентов), третья – любой инсулин, за исключением инсулина гларгин (32 395 (89,1%) пациентов). Изучался риск озлокачивания клеток в наиболее уязвимых при СД тканях: молочной и предстательной железы, желудочно-кишечного тракта.

Увеличение риска малигнизации при использовании инсулина гларгин по сравнению с использованием инсулина нейтрального протамин Хагедорна (НПХ) не зафиксировано – 1,55 (95% ДИ 1,01–2,37) против 1,02 (95% ДИ 0,77–1,36). Риск новообразований в молочной железе не превышал средние показатели риска в популяции. Следует учесть, что средний возраст пациентов, получавших инсулин гларгин, составлял 68 лет, получавших другие виды инсулина – 55 лет, комбинированную терапию – 41 год. Это могло повлиять на полученный результат.

Кроме того, средний индекс массы тела был выше в группе инсулина гларгин – 30 кг/м² (в других группах 26,8 и 28,9 кг/м² соответственно), что также могло существенно повлиять на оценку данных. Установлено, что ожирение и инсулинорезистентность относятся к факторам риска малигнизации.

Недостатками исследования следует считать небольшое количество пациентов, получавших инсулин гларгин, и непродолжительный период наблюдения.

В шестилетнем рандомизированном клиническом исследовании ORIGIN, направленном на оцен-

ку эффектов терапии инсулином гларгин по сравнению с эффектами стандартной терапии на исходы сердечно-сосудистых заболеваний, не было обнаружено какой-либо связи между применением инсулина гларгин и повышением риска развития любого онкологического заболевания (ОР 1,0, $p = 0,97$). Ни совокупный анализ по всем видам рака, ни анализ по конкретным типам опухолей не показали повышения риска для пациентов, получавших инсулин гларгин [18].

В исследовании С.С. Currie и соавт. [9] при анализе данных 2286 пациентов на монотерапии инсулином гларгин и 1262 пациентов на терапии НПХ-инсулином связи между видом используемого инсулина и риском малигнизации клеток не установлено. Более того, при добавлении к схеме лечения бигуанидов (метформина) отмечалось редуцирование случаев образования раковых опухолей. Однако, несмотря на трехлетний период наблюдения, сравнение результатов групп в зависимости от величины дозы, возраста, длительности заболевания не проводилось.

Выводы описанных выше работ неоднозначны, во многом противоречивы и, следовательно, не могут быть основанием для отмены терапии инсулином гларгин. Для определения дальнейшей тактики и выявления факторов влияния инсулина гларгин на рост раковых клеток необходимо проведение дополнительных проспективных клинических исследований в разных странах с детальным изучением дозозависимости, если такая существует, и определением частоты развития онкопатологии среди лиц разных возрастных групп.

Исходя из опубликованных на сегодняшний день данных, нельзя однозначно утверждать, что ПСМ, человеческий инсулин или его аналоги, инкретины или тиазолидиндионы влияют на возрастание риска развития онкологических заболеваний. Для подобного вывода нет достаточ-

ного количества убедительных данных. В то же время неоспоримо, что метформин является антионкогеном. Это доказано в экспериментальных и клинических исследованиях.

Сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающих препаратов

Гипергликемия признана одним из основных факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты многочисленных исследований доказали, что нормализация углеводного обмена в значительной степени снижает риск развития и прогрессирования микрососудистых осложнений СД, таких как ретинопатия, нефропатия. Однако достоверно значимого ее влияния на риск развития основных неблагоприятных макрососудистых событий: инфаркта миокарда, инсульта, смерти от сердечно-сосудистых причин – не отмечено.

Для оценки рисков заболеваемости и смертности, связанных с СД, проведен анализ 102 проспективных исследований, включавших 698 782 пациентов без инфаркта миокарда, стенокардии и инсульта в анамнезе [19]. Было показано, что между гликемией натощак и сосудистым риском существует нелинейная (U-образная) зависимость, последний прогрессивно увеличивается при уровне глюкозы натощак более 5,59 ммоль/л. Наиболее эффективным для снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является мультифакторный подход. Он подразумевает одновременное воздействие на основные факторы риска: дислипидемию, артериальную гипертензию, гипергликемию. Однако интенсивная стратегия контроля гликемии сопряжена с увеличением количества гипогликемических эпизодов. Метаанализ результатов исследований ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS, проведенный F. Turnbull и соавт. (2009) [20], показал, что интенсивная стратегия контроля гликемии уменьшает риск основных неблаго-

приятных сердечно-сосудистых событий на 9%, инфаркта миокарда – на 15%, однако частота эпизодов гипогликемии возрастает в 2,48 раза.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что гипогликемические состояния опасны для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. На фоне гипогликемий увеличивается количество эпизодов ишемии миокарда, нарушений ритма сердца, изменяются показатели свертывающей системы крови, активируется симпатoadренальная система.

В связи с вышесказанным безопасностью терапии во многом определяется риском развития гипогликемических состояний.

Для того чтобы снизить риск развития гипогликемических состояний и связанных с ними нежелательных тяжелых последствий, сегодня установлены индивидуальные целевые значения показателей гликемии для пациентов с СД 2 типа в зависимости от возраста, наличия сосудистых осложнений и заболеваний, а также состояний, способствующих развитию гипогликемий [21].

Возникает вопрос: оказывает ли влияние характер сахароснижающей терапии на риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [22]?

Производные сульфонилмочевины

Наиболее высокий риск развития гипогликемии наблюдается при приеме инсулина и ПСМ. Последние воздействуют на АТФ-зависимые калиевые каналы. Препараты ПСМ обладают различной селективностью и способностью влиять на процессы ишемического прекондиционирования. Поэтому были проведены исследования по оценке риска общей и сердечно-сосудистой смерти при использовании различных препаратов данной группы.

Для определения риска развития инфаркта миокарда и смерти от него в зависимости от предшествующей сахароснижающей

терапии S.P. Johnsen и соавт. было проведено популяционное исследование «случай – контроль», охватившее 6636 больных, впервые госпитализированных по поводу инфаркта миокарда с 1994 по 2002 г. Авторы использовали данные национального регистра Hospital Discharge Registry [23]. Были также проанализированы истории болезни 66 839 пациентов соответствующего возраста и пола, имеющих факторы риска развития инфаркта миокарда. Применение любого сахароснижающего препарата ассоциировалось с риском развития заболевания. Для пациентов, принимавших не менее 90 дней перед госпитализацией так называемые старые ПСМ (глибенкламид, хлорпропамид, глипизид), скорректированный ОР составил 2,07 (95% ДИ 1,81–2,37), новые ПСМ – 1,36 (95% ДИ 1,01–1,84), $p = 0,01$. Риск развития инфаркта миокарда у получавших инсулин был выше, чем у получавших пероральные сахароснижающие препараты ($p < 0,005$). Оцениваемый риск был сопоставим у препаратов, не относящихся к группе ПСМ (метформин – 78% больных, акарбоза – 19%, репаглинид – 3% больных), и новых ПСМ. Терапия комбинацией пероральных сахароснижающих препаратов не ассоциировалась с риском развития инфаркта миокарда. Однако отсутствие сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа было связано с максимальным риском госпитализации по поводу инфаркта миокарда. При анализе более длительной сахароснижающей терапии – в течение 180 дней до госпитализации – существенных различий между разными группами терапии получено не было.

T.R. Schramm и соавт. [24] изучали смертность и сердечно-сосудистый риск на фоне приема различных секретогогов по сравнению с метформином у больных СД 2 типа, перенесших инфаркт миокарда, и без такового. В исследование включали пациентов старше 20 лет, начавших тера-

пию секреторагами или метформином. Период наблюдения – с 1997 по 2006 г. Большинство пациентов (77%) получали секретораги или метформин в виде монотерапии в течение всего периода наблюдения (в среднем 3,3 года). Проанализированы данные 107 806 пациентов, из них 9607 с инфарктом миокарда в анамнезе. В качестве конечных точек выбраны общая, сердечно-сосудистая смертность и комбинированная точка, включающая инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистую смерть. Достоверное повышение риска общей смертности и достижения комбинированной точки отмечено на фоне терапии глибенкламидом у пациентов с инфарктом миокарда и без такового в анамнезе. Статистически значимые различия зафиксированы и в отношении риска сердечно-сосудистой смерти (табл. 1). Аналогичные данные получены в группах других неселективных ПСМ – толбутамида, глипизид и глимепирида. При этом риск общей и сердечно-сосудистой смерти при приеме гликлазида и репаглинида значимо не отличался от такового при приеме метформина.

По показателям «общая смертность», «сердечно-сосудистая смертность» самыми безопасными оказались препараты гликлазид (Диабетон МВ) и репаглинид. Анализ украинского национального регистра [25], включившего 64 288 пациентов, получавших глибенкламид ($n = 50\ 341$), глимепирид ($n = 2479$) или гликлазид ($n = 11\ 368$), продемонстрировал достоверно меньший риск общей смертности на терапии гликлазидом и глимепиридом по сравнению с терапией глибенкламидом – 0,33 (95% ДИ 0,26–0,41), $p < 0,001$ и 0,605 (95% ДИ 0,413–0,886), $p < 0,001$ соответственно. В отношении сердечно-сосудистой смертности достоверное снижение риска по сравнению с глибенкламидом отмечалось только в группе гликлазида – 0,29 (95% ДИ 0,21–0,38), $p < 0,001$.

Многоцентровое проспективное исследование ADVANCE и его продленная фаза ADVANCE-ON подтвердили, что эффективный гликемический контроль с помощью гликлазида МВ способствует снижению риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии у больных СД 2 типа. При этом положительный эффект сохраняется в те-

чение нескольких лет после завершения интервенции. Кроме того, терапия гликлазидом МВ не повышает частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе при длительном постинтервенционном наблюдении.

Сопоставление результатов исследования ADVANCE – ADVANCE-ON с результатами других проспективных исследований позволяет предположить, что гликлазид МВ способен сократить частоту макрососудистых событий у пациентов более молодого возраста с относительно коротким анамнезом диабета, у которых отсутствуют органические изменения сердечно-сосудистой системы [26].

Тиазолидиндионы

Примером развития нежелательных реакций уже в постмаркетинговый период является история с росиглитазоном.

В 2007 г. были опубликованы результаты метаанализа 42 исследований, свидетельствующие о достоверном увеличении риска развития инфаркта миокарда и пограничном (недостоверно значимом) увеличении сердечно-

Таблица 1. Риск общей, сердечно-сосудистой смертности и достижения комбинированной точки на фоне терапии различными секреторагами и метформином

Препараты	Общая смертность		Сердечно-сосудистая смертность		ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
<i>Пациенты без инфаркта миокарда в анамнезе</i>						
Метформин	1,0		1,0		1,0	
Глибенкламид (n = 7412)	1,13 (1,02–1,25)	0,03	1,13 (0,98–1,31)	0,1	1,16 (1,04–1,29)	0,009
Глипизид (n = 4981)	1,16 (1,03–1,30)	0,02	1,24 (1,06–1,46)	0,009	1,24 (1,09–1,40)	0,001
Толбутамид (n = 3879)	1,12 (0,99–1,26)	0,08	1,16 (0,98–1,36)	0,02	1,17 (1,03–1,33)	< 0,001
Глимепирид (n = 22 340)	1,27 (1,18–1,36)	< 0,001	1,26 (1,14–1,39)	0,001	1,29 (1,20–1,39)	< 0,001
Гликлазид (n = 4739)	1,05 (0,91–1,21)	0,5	1,15 (0,95–1,39)	0,15	1,18 (1,02–1,36)	0,03
Репаглинид (n = 1931)	1,0 (0,78–1,29)	0,98	1,03 (0,37–2,83)	0,96	0,87 (0,49–1,54)	0,87
<i>Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе</i>						
Метформин	1,0		1,0		1,0	
Глибенкламид (n = 594)	1,34 (1,03–1,75)	0,031	1,4 (1,04–1,88)	0,03	1,1 (0,85–1,41)	0,5
Глипизид (n = 515)	1,58 (1,19–2,09)	0,002	1,53 (1,06–2,21)	0,02	1,54 (1,12–2,10)	0,008
Толбутамид (n = 329)	1,46 (1,06–2,01)	0,02	1,85 (1,67–2,92)	0,009	1,44 (1,01–2,05)	0,04
Глимепирид (n = 1952)	1,3 (1,08–1,57)	0,007	1,29 (1,04–1,60)	0,02	1,22 (1,30–1,46)	0,03
Гликлазид (n = 447)	0,85 (0,61–1,17)	0,32	0,75 (0,52–1,08)	0,87	0,71 (0,52–1,99)	0,04
Репаглинид (n = 163)	1,15 (0,68–1,98)	0,91	1,1 (0,61–2,0)	0,75	1,1 (0,67–1,82)	0,69

сосудистой смерти у больных, принимавших росиглитазон (основная группа – 15 565 больных, контрольная – 12 282) [27]. В группе росиглитазона ОР развития острого инфаркта миокарда составил 1,43 (95% ДИ 1,03–1,98), $p = 0,03$, а смерти от сердечно-сосудистых причин – 1,64 (95% ДИ 0,98–2,74), $p = 0,06$. Результаты промежуточного анализа в исследовании RECORD, полученные через 3,75 года от его начала, показали значительное увеличение риска развития сердечной недостаточности у больных, принимавших росиглитазон (ОР 2,15 (95% ДИ 1,3–3,75), $p = 0,003$) [28]. Это стало основанием для досрочного прекращения исследования.

После публикации в июне 2010 г. результатов двух исследований об увеличении количества сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема росиглитазона [29, 30] уполномоченное подразделение Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency – EMA) ограничило его применение, поскольку риск терапии значительно превышал ее пользу.

В 23 сентября 2010 г. EMA рекомендовало отозвать препараты, содержащие росиглитазон, с европейского рынка.

На сегодняшний день пиоглитазон остается единственным представителем данного класса, разрешенным к применению у больных СД 2 типа при наличии инсулинорезистентности и ожирения. Препарат не разрешается применять при сердечной недостаточности III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association – NYHA). С осторожностью – при сердечной недостаточности I–II функционального класса (NYHA). Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца необходимо проводить с большой осторожностью. При остром инфаркте миокарда препарат должен быть отменен. После истории с росиглитазоном Управлением по санитарному

надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) были определены требования к фармпроизводителям, согласно которым антидиабетический препарат может быть зарегистрирован для применения в реальной клинической практике на основании данных не только о достаточном сахароснижающем потенциале (динамика HbA1c не менее 0,6%), но и сердечно-сосудистой и общей безопасности [31]. Были также обозначены основные конечные точки, связанные с сердечно-сосудистыми исходами, – MACE. К ним относятся частота летальных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми событиями, нефатальным инфарктом миокарда и нефатальным инсультом.

В июле 2008 г. экспертный комитет по эндокринологическим и метаболическим препаратам FDA выпустил руководство по оценке безопасности таблетированных сахароснижающих препаратов в отношении сердечно-сосудистых рисков в пре- и постмаркетинговых исследованиях. В результате существенно изменились оценка новых сахароснижающих препаратов и процедура вывода их на рынок. В руководстве рекомендуется использовать независимые сердечно-сосудистые конечные точки в фазах II и III клинических исследований; включать в исследование пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний; после одобрения препарата к применению проводить метаанализ сердечно-сосудистых событий фаз II и III клинических исследований и исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности. После опубликования указанного руководства количество исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности увеличилось в два раза, среднее число пациентов, включенных в исследование по оценке сердечно-сосудистых рисков в течение первых 36 месяцев, – в шесть раз.

Основная цель исследований сердечно-сосудистой безопасности новых сахароснижающих препаратов, в том числе и инкретинов, – показать отсутствие увеличения сердечно-сосудистого риска при использовании препаратов в рамках традиционных схем лечения по сравнению с приемом плацебо. Данные исследования не предназначены для проверки гипотезы о возможном преимуществе в виде снижения уровня HbA1c. Результаты контроля уровня глюкозы, оцениваемого по уровню HbA1c, должны быть сходными в двух группах при подборе гипогликемических средств в соответствии с местными руководствами по лечению. Сердечно-сосудистая безопасность и преимущества должны определяться независимо от оценки уровня HbA1c.

Инкретины

В 2014 г. были опубликованы результаты двух международных исследований по изучению сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов ДПП-4 – SAVOR [32] и EXAMINE [33]. На основании полученных данных сделано заключение, что у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском добавление к стандартному лечению саксаглиптина не приводит ни к снижению, ни к повышению риска достижения первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, ишемический инсульт). Терапия алоглиптином у больных с СД 2 типа и недавним острым коронарным синдромом не ассоциировалась с увеличением основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо (табл. 2).

Однако в исследовании SAVOR зафиксировано достоверное увеличение частоты госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью. Авторы исследования рекомендовали избегать назначения саксаглиптина пациентам с сердечной недостаточностью. Дан-

ные результаты стали поводом усомниться в безопасности всего класса препаратов.

Однако в июле 2015 г. были представлены результаты исследования TECOS, в котором оценивалось влияние ситаглиптина на частоту сердечно-сосудистых событий, развитие панкреатита и рака поджелудочной железы по сравнению с плацебо. Через три года наблюдения у пациентов с СД 2 типа и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями добавление ситаглиптина к ранее назначенной терапии не привело к повышению риска серьезных сердечно-сосудистых событий, частоты госпитализации в связи с сердечной недостаточностью и риска развития других побочных реакций [34]. Результаты исследования реабилитировали иДПП-4 в отношении сердечно-сосудистой безопасности.

Изучение сердечно-сосудистой безопасности еще одного препарата данного класса линаглиптина еще продолжается.

В ноябре 2015 г. опубликованы результаты исследования EMPA-REG OUTCOME [35], изучавшего влияние эмпаглифлозина при добавлении к стандартной терапии на частоту сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с СД 2 типа. Лечение получили 7020 пациентов. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,1 года. Значимых различий в частоте инфаркта миокарда или инсульта (по сравнению с плацебо) не выявлено. Однако в группе эмпаглифлозина были достоверно ниже сердечно-сосудистая смер-

тность – 3,7 против 5,9% в группе плацебо (относительное снижение риска на 38%), частота госпитализации по поводу сердечной недостаточности – 2,7 и 4,1% соответственно (относительное снижение риска на 35%), общая смертность – 5,7 и 8,3% соответственно (относительное снижение риска на 32%). Суммируя сказанное, можно предположить, что новые группы препаратов могут быть перспективны и безопасны в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа. Однако, учитывая, что все исследования были недостаточно продолжительными, для того чтобы сделать окончательный вывод, представляется целесообразным проведение более длительного наблюдения.

Другие нежелательные реакции сахароснижающей терапии

При проведении исследований был установлен еще ряд побочных эффектов антигипергликемических препаратов. Так, в исследовании EMPA-REG OUTCOME [35] среди пациентов, получавших эмпаглифлозин, отмечалось повышение частоты генитальных инфекций без увеличения частоты других нежелательных явлений.

Повышение частоты инфекций мочевыводящих путей (ИМП) зарегистрировано при применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (sodium-glucose cotransporter type 2 – SGLT-2). Это новый класс пероральных сахароснижающих препаратов для лечения СД 2 ти-

па, механизм действия которых направлен на снижение реабсорбции глюкозы в почечных канальцах и ее выведение с мочой. После приема первой таблетки выводится 70–100 г глюкозы.

В настоящее время в России зарегистрированы три препарата этого класса: дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин. Данные 12 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [36, 37] показали, что распространенность ИМП выше в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо, – 5,7 и 4,3% (для 5 и 10 мг препарата) и 3,7% соответственно. Как правило, ИМП развивались в первые месяцы лечения и в дальнейшем редко рецидивировали.

Пиелонефрит развивался с одинаковой частотой в обеих группах (0,1%). Чаще ИМП отмечались у женщин. При бактериологическом исследовании были обнаружены *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. Стандартная антибактериальная терапия в большинстве случаев была эффективной.

Распространенность генитальных инфекций в той же популяции в группе дапаглифлозина составила 5,7 и 4,8% (для 5 и 10 мг препарата соответственно) случаев, в группе плацебо – 0,9%. Эти инфекции чаще фиксировались у женщин в начале лечения, хорошо купировались стандартной терапией и не приводили к исключению из исследования.

Данные побочные эффекты, по всей видимости, присущи данному классу сахароснижающих препаратов. Они также наблюда-

Таблица 2. Сравнение результатов исследований сердечно-сосудистой безопасности иДПП-4 (EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, TECOS)

Показатели	EXAMINE (алоглиптин и плацебо)	SAVOR-TIMI 53 (саксаглиптин и плацебо)	TECOS (ситаглиптин и плацебо)
Величина выборки, абс.	5380	16 492	14 671
Медиана длительности СД, лет	7,2	10,3	11,6
Исходный уровень HbA1c, %	8,0	8,0	7,2
Количество событий, абс.	621	1222	1690
Медиана продолжительности приема препарата, лет	1,5	2,1	3,0

лись при применении канаглифлозина и эмпаглифлозина [38]. Поэтому назначение дапаглифлозина пациентам с инфекциями мочевыводящих путей разрешено с осторожностью. Профилактическое использование антибиотиков у получающих данный препарат не рекомендуется. В случае развития пиелонефрита или уросепсиса препарат следует отменить.

Среди других нежелательных эффектов дапаглифлозина указывают дизурию. По данным проведенных исследований, она регистрируется у 2,1% больных. Помимо глюкозурии действие препарата приводит к выведению еще 375 мл жидкости в сутки, что составляет примерно одно дополнительное мочеиспускание. У 0,5% больных наблюдалась никтурия. Дополнительное выведение жидкости может иметь значение у больных с низким объемом циркулирующей крови и склонных к гипотонии. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, для которых снижение артериального давления может представлять риск, например лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающим антигипертензивную терапию, со случаями гипотензии в анамнезе.

Важно отметить, что частота нежелательных реакций, связанных со снижением объема циркулирующей крови или нарушением функции почек, была выше среди больных старше 65 лет.

Для предотвращения побочных реакций необходимо четко следовать инструкции к препаратам. Сохраняется настороженность в отношении возможной связи терапии инкретинами и развитием острого панкреатита. Известно, что острый панкреатит развивается в два-три раза чаще у больных СД 2 типа, чем в здоровой популяции.

J.S. Nachnani и соавт. [39] при изучении влияния ГПП-1 на состояние клеток поджелудочной железы крыс отметили появление

признаков хронического панкреатита. Период наблюдения – 75 суток. В исследование были включены 10 самцов в возрасте восьми недель, которым ежедневно вводили 10 г эксенатида на кг массы тела. При проведении гистологического анализа выявлены изменения обычной гроздьевидной структуры клеток, толщины мембраны и фиброзирование клеточной мембраны, отечность и гиперемия, сопровождающиеся повышением амилазы в крови. Клинических признаков, снижения аппетита, изменения поведения и болевого синдрома не зафиксировано.

Случаи острого панкреатита зарегистрированы в период постмаркетингового применения практически у всех препаратов иДПП-4 и аГПП-1. Поводом для сомнений в безопасности указанных классов препаратов стали данные, полученные при анализе системы отчетов о нежелательных явлениях (Adverse events reporting system – AERS), поддерживаемой FDA. Анализировались спонтанные сообщения о случаях острого панкреатита, рака поджелудочной железы и щитовидной железы при приеме ситаглиптина и эксенатида с 2004 по 2009 г. [40]. В качестве терапии взяты росиглитазон, натеглинид, репаглинид, глипизид. Более высокий риск развития панкреатита, рака поджелудочной железы регистрировался при приеме инкретиннов. FDA сочло, что данные, поступающие в AERS, не могут быть использованы для расчета рисков нежелательных явлений в популяции США – добровольные сообщения получены от популяции неопределенного размера, невозможно достоверно оценить частоту этих эффектов или установить причинно-следственную связь с длительностью применения препарата.

Однако в инструкции к препаратам были внесены дополнения о том, что в постмаркетинговых исследованиях отмечались случаи острого панкреатита.

В 2013 г. появились сообщения о результатах гистологических исследований ткани поджелудочной железы, полученной у доноров, ранее страдавших СД 2 типа и получавших ситаглиптин (7 пациентов), эксенатид (1 пациент) и другую терапию (всего 20 больных). A. Butler и соавт. опубликовали следующие результаты: масса поджелудочной железы у пациентов, получавших инкретины, была на 40% больше, чем у больных СД 2 типа на другой терапии, отмечались гиперплазия альфа-клеток, усиление пролиферации и дисплазии экзокринных клеток.

Данные сообщения были рассмотрены FDA и EMA и расценены как недостаточно убедительные. Никакие изменения в отношении приема ситаглиптина и эксенатида внесены не были. Рекомендовано продолжить использование данных препаратов [41].

Китайские ученые провели исследование для выявления связи между риском развития панкреатита и терапией, основанной на инкретинах, у пациентов с СД 2 типа [42]. Исследователи сделали систематический обзор и метаанализ работ, опубликованных в базах данных Medline, Embase, Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний (CENTRAL), ClinicalTrials.gov. Оказалось, что частота панкреатита среди пациентов, принимавших инкретины, низка, и данные препараты не повышают риск его развития. Однако текущие данные не являются окончательными, для установления повышения риска, если таковой имеется, необходимо проведение обсервационных исследований с более тщательным дизайном.

Оценка безопасности применения препаратов инкретинового ряда (иДПП-4 и аГПП-1) в отношении рассматриваемого риска проводилась практически во всех клинических исследованиях с участием данных препаратов, в том числе в исследованиях по сердечно-сосудистой безопасности. Их результаты, а также

результаты предшествовавших им исследований клинической эффективности и безопасности препаратов данных групп не показали увеличения риска развития острых панкреатитов, рака поджелудочной железы и рака щитовидной железы на фоне проводимой терапии. Несмотря на противоречивость данных, необходимо информировать пациентов о симптомах острого панкреатита и прекращении лечения при его развитии.

Заключение

Безопасность препаратов с длинной историей – инсулина, производных сульфонилмочевины, бигуанидов – изучена очень хорошо. Благодаря этому сформулированы четкие показания и противопоказания к их применению. Изучение безопасности новых препаратов необходимо продолжать, так как для подтверждения побочных эффектов и выявления редких требуются годы. Согласно полученным результатам будут вноситься кор-

рективы и в инструкции по применению этих препаратов. Необходимо помнить, что безопасность больных – это вопрос не только денег и технологий. Ни деньги, ни технологии, ни приказы и даже законы не решают проблем безопасности лекарств. Значение имеют политическая воля руководства (административная и финансовая поддержка системы фармаконадзора) и профессиональная и гражданская ответственность работников здравоохранения. ☺

Литература

1. IDF atlas (7th ed.). Brussels, Belgium. International Diabetes Federation; 2015 // www.diabetesatlas.org/ last assessed 16 December 2015.
2. Бурашников И.С. Мониторинг нежелательных побочных реакций при применении лекарственных средств. Обеспечение качества лекарственных препаратов в учреждениях здравоохранения // www.myshared.ru/slide/310079/.
3. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A. et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control // *Endocr. Pract.* 2009. Vol. 15. № 6. P. 540–559.
5. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
6. Meinert C.L., Knatterud G.L., Prout T.E., Klimt C.R. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results // *Diabetes.* 1970. Vol. 19. Suppl. P. 789–830.
7. Смирнова О.М., Иванникова Е.В. Терапия сахарного диабета и риск канцерогенеза // *Проблемы эндокринологии.* Т. 58. № 2. С. 52–58.
8. Bowker S.L., Veugelers P., Majumdar S.R., Jonson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 2. P. 254–258.
9. Currie C.J., Pool C.D., Gale E.A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2009. Vol. 52. № 9. P. 1766–1777.
10. Бернштейн Л.М. Гиполипидемические и антидиабетические препараты как средство предупреждения и терапии злокачественных опухолей: клинические данные НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ // *Сборник тезисов.* М., 2004.
11. Смирнова О.М., Иванникова Е.В. Влияние сахароснижающей терапии на риск развития рака при сахарном диабете. Пособие для врачей. М., 2011.
12. Monami M., Lamanna C., Marchionni N., Mannucci E. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008. Vol. 79. № 2. P. 196–203.
13. www.rxlist.com/victoza-drug.htm.
14. Drucker D.J. Development of glucagon-like peptide-1-based pharmaceuticals as therapeutic agents for the treatment of diabetes // *Curr. Pharm. Des.* 2001. Vol. 7. № 14. P. 1399–1412.
15. Drucker D.J. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis // *Mol. Endocrinol.* 2003. Vol. 17. № 2. P. 161–171.
16. Hemkens L.G., Grouven U., Bender R. et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study // *Diabetologia.* 2009. Vol. 52. № 9. P. 1732–1744.
17. Colhoun H.M., SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group // *Diabetologia.* 2009. Vol. 52. № 9. P. 1755–1765.
18. Глинкина И.В. Исследование ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) 2 года спустя: что нового? // *Фарматека.* 2014. № 16 (289). С. 62–71.
19. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2215–2222.
20. Control Group, Turnbull F.M., Abraira C. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2009. Vol. 52. № 11. P. 2288–2298.
21. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации // *Сахарный диабет.* 2015. Т. 18. № 1S. С. 1–112.
22. Смирнова О.М., Кононенко И.В. Гипогликемизирующая терапия больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, в том числе с инфарктом миокарда и после интервенционных вмешательств // *Сахарный диабет.* 2012. Т. 19. № 3. С. 27–38.
23. Johnsen S.P., Monster T.B., Olsen M.L. et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among us-

- ers of antidiabetic drugs // *Am. J. Ther.* 2006. Vol. 13. № 2. P. 134–140.
24. Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A. *et al.* Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // *Eur. Heart J.* 2011. № 32. № 15. P. 1900–1908.
 25. Khalangot M., Tronko M., Kravchenko V., Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009. Vol. 86. № 3. P. 247–253.
 26. Шестакова М.В., Халимов Ю.И. Результаты исследования ADVANCE и постинтервенционной наблюдательной программы ADVANCE-ON: изменились ли наши представления о взаимосвязи гликемического фактора и риска сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа? // *Сахарный диабет.* 2015. Т. 18. № 4. С. 119–124.
 27. Lincoff A.M., Woski K., Nichols S.J., Nissen S.E. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials 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.
 28. Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H. *et al.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 1. P. 28–38.
 29. Graham D.J., Ouellet-Hellstrom R., MaCurdy T.E. *et al.* Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone // *JAMA.* 2010. Vol. 304. № 4. P. 411–418.
 30. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 24. P. 2457–2471.
 31. FDA Guidance for Industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes // www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf [Accessed Jan 2014].
 32. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.
 33. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. *et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1327–1335.
 34. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. *et al.* Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.
 35. 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(R) trial // *Eur. Heart. J.* 2016. Vol. 37. № 19. P. 1526–1534.
 36. Johnsson K.M., Ptaszynska A., Schmitz B. *et al.* Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin // *J. Diabetes Complications.* 2013. Vol. 27. № 5. P. 473–478.
 37. Ptaszynska A., Johnsson K.M., Parikh S.J. *et al.* Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events // *Drug Saf.* 2014. Vol. 37. № 10. P. 815–829.
 38. Nicolle L.E., Capuano G., Ways K., Usiskin K. Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, on bacteriuria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study // *Curr Med. Res. Opin.* 2012. Vol. 28. № 7. P. 1167–1171.
 39. Nachani J.S., Bulchandani D.G., Nookala A. *et al.* Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas // *Diabetologia.* 2010. Vol. 53. № 1. P. 153–159.
 40. Elashoff M., Matveyenko A.V., Gier B. *et al.* Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1 based therapies // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 141. № 1. P. 150–156.
 41. EU Will Study Risks of Incretin Mimetics for Diabetes // www.medscape.com/viewarticle/781534.
 42. Li L., Shen J., Bala M.M. *et al.* Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies // *BMJ.* 2014. Vol. 348. ID g2366.

Antidiabetic Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus: Problems of Long-Term Safety

O.M. Smirnova, I.V. Kononenko

Endocrinology Research Center

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Mikhaylovna Smirnova, dr_smr@mail.ru

Drug-related safety is one of high-priority approaches in modern medicine and pharmacy. It is explained by extensive development of pharmaceutical industry, elevated sensitization level in patients to chemical and biological substances due to polypragmasy, use of poor-quality medications (improper storage, counterfeit etc.).

Here, the data on multi-center international studies on long-term safety of using hypoglycemic drugs of different groups are presented.

Key words: *type 2 diabetes mellitus, antidiabetic therapy, adverse events, malignant transformation, cardiovascular complications*



Остеопороз: современное состояние проблемы и пути ее решения

В Казани 7 сентября 2016 г. в рамках Российского конгресса с международным участием по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета при поддержке компании «Амджен» был проведен мастер-класс «Про остеопороз». На мероприятии рассматривались современные представления о патогенезе остеопороза и подходы к терапии. В частности, обсуждались патогенетическая обоснованность, эффективность и безопасность применения препарата Пролиа (деносумаба), его сходство с бисфосфонатами и отличие от них. Отдельное внимание уделялось практическим аспектам терапии препаратом Пролиа.



Профессор, д.м.н.
С.В. Юренева

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности кости. Прочность кости определяется сочетанием плотности и целостности микроархитектоники костной ткани¹. Уменьшение прочности костной ткани обуславливает риск переломов при падении с высоты собственного роста, отметила ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии Научного центра акушерст-

Современные представления о патогенезе остеопороза. Новые возможности таргетной терапии

ва, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, д.м.н., профессор Светлана Владимировна ЮРЕНЕВА.

По оценкам экспертов, женщины страдают остеопорозом в два раза чаще, чем мужчины, что связано с ускоренной потерей костной массы в постменопаузальном периоде из-за дефицита эстрогенов. В группу риска также попадают женщины, принимающие препараты, блокирующие синтез эстрогенов в яичниках, а также перенесшие овариэктомию. Потеря костной массы у женщин в возрасте от 50 до 64 лет может составлять до 22%. Эти цифры удваиваются, если яичники удаляются хирургическим путем. Доказано, что прогрессирование потери trabecularной и кортикальной костной ткани связано с увеличением частоты переломов позвонков и бедра.

Важную роль в понимании патогенеза остеопороза сыграло открытие цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG. RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B) выделяется остеокластами и их частицами-предшественниками и активируется RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B Ligand). RANKL – сигнальный протеин, вырабатываемый остеобластами. Соединяясь с RANK, он вызывает дифференцировку и активацию остеокластов. Эндogenous ингибитором RANKL является OPG (osteoprotegerin). Он регулирует баланс костного ремоделирования.

Изменение соотношения RANKL/OPG в сторону первого приводит к резорбции и потере костной ткани и, как следствие, развитию заболеваний костей².

До наступления менопаузы процессы резорбции и образования

¹ Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.
² Hofbauer L.C., Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases // JAMA. 2004. Vol. 292. № 2. P. 490–495.



Российский конгресс по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

костной ткани сбалансированы. Уменьшение уровня эстрогенов во время менопаузы или после овариэктомии приводит к увеличению выработки RANKL, являющегося основным медиатором образования, функционирования и выживания остеокластов. Как следствие, повышается костная резорбция. Избыточная резорбция обуславливает потерю костной ткани, точнее – развитие остеопороза.

Следовательно, ингибирование RANKL представляет собой потенциальное решение проблемы улучшения состояния костной ткани при остеопорозе.

Результатом работы над данной концепцией стало создание деносумаба – моноклонального антитела, специфического связывающего RANKL. Деносумаб (действующее вещество зарегистрированного в России препарата Пролиа) отличается высокой специфичностью и физиологическим механизмом действия. Связывая RANKL подобно OPG, деносумаб предотвращает взаимодействие RANK с RANKL. В результате снижаются дифференцировка, активность и жизнеспособность остеокластов и, как следствие, подавляется костная резорбция.

Пролиа начинает действовать очень быстро. Концентрация маркеров метаболизма костной ткани сокращается через 12–72 часа. Минеральная плотность костной ткани (МПК) повышается уже после первого месяца лечения³.

Препарат вводится подкожно. Оптимальная периодичность введения 60 мг деносумаба – один раз в шесть месяцев.

При использовании препарата Пролиа следует придерживаться нескольких простых правил:

✓ вводится путем простой подкожной инъекции с использованием запятого шприца;

✓ каждая последующая инъекция назначается через шесть месяцев от даты последнего введения;

✓ вводится в любое время дня, независимо от приема пищи шприцем с автоматической защитной насадкой;

✓ хранится в холодильнике при температуре 2–8 °С.

Действие препарата Пролиа полностью обратимо после прекращения терапии.

«Через шесть месяцев эффект препарата ослабевает, поэтому следует придерживаться рекомендованной схемы лечения», – подчеркнула профессор С.В. Юренева. Доказано, что длительная терапия препаратом Пролиа способствует значительному увеличению МПК во всех отделах скелета и выраженному снижению уровня маркеров костного обмена³. После его отмены показатели резорбции возрастают, однако, если лечение возобновляется, они снижаются, МПК увеличивается.

Препарат Пролиа зарегистрирован в нашей стране для лечения постменопаузального остеопороза у женщин; при потере костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин, больных раком предстательной железы, получающих гормондепривационную терапию; для лечения сенильного остеопороза у мужчин.

В настоящее время деносумаб и азотсодержащие бисфосфонаты являются наиболее широко используемыми препаратами первой линии терапии постменопаузального остеопороза. В рандомизированных контролируемых исследованиях применение деносумаба способствовало до-

стоверному снижению риска позвоночных, внепозвоночных переломов и перелома бедра.

Механизмы действия деносумаба и бисфосфонатов существенно различаются. Деносумаб уменьшает образование остеокластов. Распределение деносумаба в костной ткани не зависит от активности костного ремоделирования, что обеспечивает его равномерную концентрацию в трабекулярной и кортикальной кости. Бисфосфонаты встраиваются в костный матрикс в месте резорбции и влияют на функционирование активированных остеокластов, воздействуя, главным образом, на трабекулярную костную ткань.

Результаты продленной фазы исследования FREEDOM показали, что терапия деносумабом пациенток с постменопаузальным остеопорозом в течение десяти лет ассоциируется с постоянным снижением маркеров костного обмена, приростом МПК без терапевтического плато и низкой частотой переломов. Важно и то, что в ходе клинических исследований, включивших 10 тыс. женщин в постменопаузе с низкой костной массой или остеопорозом, были продемонстрированы благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость препарата Пролиа, в том числе у пациенток со сниженной функцией почек^{4, 5}.

Согласно полученным данным, коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью не требуется, временное снижение уровня кальция в сыворотке крови не имеет клинического значения, отсутствует различие кожной реакции в местах инъекций препарата по сравнению с плацебо.

эндокринология

³ Lewiecki E.M., Miller P.D., McClung M.R. et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD // J. Bone Miner. Res. 2007. Vol. 22. № 12. P. 1832–1841.

⁴ Miller P.D., Bolognese M.A., Lewiecki E.M. et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial // Bone. 2008. Vol. 43. № 2. P. 222–229.

⁵ Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 8. P. 756–765.



Российский конгресс по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

Большинство пациенток (77%) предпочитают подкожное введение препарата каждые шесть месяцев еженедельному приему таблеток.

Завершая выступление, профессор С.В. Юренева отметила, что Пролиа по праву считается препаратом 21 в., с помощью которого

осуществляется физиологичная таргетная терапия остеопороза, отличающаяся высокой эффективностью и безопасностью.



К.м.н.
Л.А. Марченкова

Для лечения остеопороза могут использоваться только те препараты, клиническая эффективность которых в отношении снижения риска переломов доказана длительными многоцентровыми клиническими исследованиями. При выборе препарата также необходимо учитывать его преимущества, которые в определенных клинических ситуациях делают его применение предпочтительным у ранее не лечившихся пациентов. По словам заведующей отделом активного долголетия и эндокринологии и отделения реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, члена президиума Российской ассоциации по остеопорозу, к.м.н. Ларисы Александровны МАРЧЕНКОВОЙ, именно этим критериям соответствует препарат Пролиа. Важнейшим исследованием, послужившим основанием для регистрации данного препарата для лечения постменопаузального остеопороза, стало многоцентро-

Взгляд на терапию деносумабом с позиции практикующего врача: профиль и тактика ведения пациента

вое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование FREEDOM⁶. В нем изучалась эффективность деносумаба для профилактики малотравматичных переломов у женщин в постменопаузе. За три года лечения деносумабом наблюдалось статистически значимое снижение риска перелома позвонков – на 68%, бедра – на 40%, внепозвонковых переломов – на 20% в сравнении с группой плацебо.

Результаты продленной фазы исследования FREEDOM показали, что терапия деносумабом в течение десяти лет способствует значительному повышению МПК: на 21% относительно исходного уровня в позвоночнике и на 9,1% в проксимальном отделе бедренной кости⁶. Проведенный в дополнение *post hoc* анализ данных исследования FREEDOM и его продленной пятилетней фазы показал, что количество пациенток, у которых значения Т-критерия в позвонках и бедре соответствуют норме, прогрессивно возрастает в течение восьми лет терапии деносумабом.

Через восемь лет применения деносумаба признаки остеопороза в поясничном отделе позвоночника отсутствовали у 86% пациенток, в проксимальном отделе бедра – у 94%⁷. При этом профиль безопасности препарата в течение десяти лет не менялся.

Деносумаб (препарат Пролиа) доказал свою эффективность и в

лечении остеопороза у мужчин как с гипогонадизмом, так и без дефицита андрогенов. Имеющийся опыт применения препарата свидетельствует о значимом повышении МПК у мужчин с остеопорозом вне зависимости от уровня тестостерона.

Деносумаб характеризуется более мощным антирезорбтивным потенциалом, чем бисфосфонаты. Это подтверждают результаты исследования DECIDE, в котором сравнивалась эффективность деносумаба в дозе 60 мг один раз в шесть месяцев и алендроната в дозе 70 мг один раз в неделю у пациенток в период ранней менопаузы с низкой МПК⁸.

Маркеры костного обмена были статистически значимо больше подавлены у пациенток, получавших деносумаб, по сравнению с пациентками, получавшими алендронат, и прирост МПК во всех отделах скелета был выше у первых. Так, за 12 месяцев МПК в бедре в группе деносумаба увеличилась на 3,5%, в группе алендроната – на 2,6%. Аналогичные результаты получены в исследованиях по оценке эффекта годичной терапии деносумабом на прирост МПК у женщин в постменопаузе по сравнению с таковым ибандроната или ризедроната.

Лечение деносумабом характеризуется также значимым положительным влиянием на МПК кортикальной костной ткани: в продленной фазе исследования FREEDOM перевод больных

⁶ Bone H.G., Brandi M.L., Brown J.P. et al. Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension trial // ASBMR, 2015. Abstr. ID 057237.

⁷ Ferrari S., Libanati C., Adami S. et al. Percentage of women achieving non-osteoporotic BMD T-scores at the spine and hip over 8 years of denosumab treatment // ASBMR, 2014. Poster SA0391.

⁸ Brown J.P., Prince R.L., Deal C. et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. № 1. P. 153–161.



Российский конгресс по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

с плацебо на деносуаб способствовал статистически значимому повышению МПК дистальной трети лучевой кости – прирост через пять лет терапии составил 1,5%.

Метаболизм и выведение деносуаба не зависят от почечного клиренса, что позволяет использовать препарат у пациентов с остеопорозом и сниженной функцией почек. Ретроспективный анализ результатов исследования FREEDOM включал пациенток с разной скоростью клубочковой фильтрации, соответствующей четырем стадиям хронической болезни почек. Установлено, что фармакокинетика деносуаба была одинаковой у пациенток с разной скоростью клубочковой фильтрации, а его эффективность по снижению риска новых переломов не зависела от стадии хронической болезни почек. Был сделан вывод: терапия деносуабом является эффективной и безопасной у таких больных.

Удобство и частота применения препарата Пролия обуславливают высокую приверженность пациентов лечению. В открытом рандомизированном перекрестном двухгодичном исследовании DAPS сравнивали приверженность, комплаентность и упорство больных остеопорозом при лечении деносуабом и алендронатом. Более 90% пациентов выразили удовлетворенность лечением деносуабом по таким параметрам, как форма препарата, частота и удобство применения. 92% участников исследования отдали предпочтение деносуабу, в том числе в качестве препарата для продолжения терапии остеопороза⁹.

Опубликованы десятилетние данные клинических исследований по оценке безопасности деносуа-

ба (препарата Пролия). Программой клинических исследований включала более 10 тыс. женщин в постменопаузе и мужчин с низкой МПК или остеопорозом. Переносимость деносуаба оценена как хорошая.

Наблюдение в рамках продленной фазы исследования FREEDOM за пациентами, в течение восьми лет непрерывно принимавшими деносуаб, а также за пациентами, перешедшими на деносуаб после трехлетнего приема плацебо и принимавшими препарат в течение пяти лет, свидетельствовало о его хорошей безопасности и переносимости: частота нежелательных явлений в группах деносуаба была сопоставима с таковой в группе плацебо.

По состоянию на сентябрь 2013 г. рассчитанный объем потребления деносуаба составил 1 252 566 пациенто-лет. Обзор частоты отдельных нежелательных реакций в процессе постмаркетингового применения деносуаба в столь большой популяции выявил только четыре случая атипичного перелома бедра, 32 случая остеонекроза челюсти, восемь случаев тяжелой симптоматической гипокальциемии и пять случаев серьезной нежелательной реакции¹⁰. При этом не было отмечено непредвиденных реакций. Таким образом, соотношение пользы и риска применения деносуаба остается благоприятным. Мониторинг безопасности деносуаба в рамках клинических исследований и мероприятий по фармаконадзору продолжается.

Суммируя результаты клинических исследований и многолетний клинический опыт применения препарата, Пролия можно рекомендовать в качестве препарата первой линии ранее не лечив-

шимся женщинам с остеопорозом и мужчинам с сенильным остеопорозом:

- ✓ в случае очень низких показателей МПК;
- ✓ выраженной потери массы кортикальной кости и высокого риска перелома костей предплечья и бедра;
- ✓ хронической болезни почек;
- ✓ предпочтения способа и частоты применения препарата;
- ✓ наличия коморбидного фона и противопоказаний к назначению других противоостеопоротических препаратов.

Препарат Пролия назначается каждой женщине с постменопаузальным остеопорозом с высоким риском переломов любой локализации, каждому мужчине с диагнозом «сенильный остеопороз» в возрасте 70 лет и старше, которому противопоказаны бисфосфонаты (высокий риск аритмических осложнений, заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта в стадии обострения и др.) либо у которого такая терапия оказалась неэффективной.

В мультицентровом рандомизированном исследовании STAND изучался эффект перевода с терапии алендронатом на терапию деносуабом¹¹. В исследование были включены 504 женщины в постменопаузе, которые ранее принимали алендронат шесть месяцев и более. Перевод на деносуаб способствовал большему снижению маркеров костного обмена и лучшему приросту МПК, чем продолжение приема алендроната.

В другом мультицентровом рандомизированном исследовании, длившемся 12 месяцев, оценивался эффект смены терапии пероральными бисфосфонатами на терапию деносуабом или золедроновой

Эндокринология

⁹ Freemantle N., Satram-Hoang S., Tang E.T. et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 1. P. 317–326.

¹⁰ Geller M., Wagman R.B., Ho P.R. et al. Findings from denosumab (Prolia®) post-marketing safety surveillance for atypical femoral fracture, osteonecrosis of the jaw, severe symptomatic hypocalcemia, and anaphylaxis // ASBMR, 2014. Poster SA0388.

¹¹ Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25. № 1. P. 72–81.



кислотой¹². В исследовании участвовали 643 женщины в постменопаузе, получавшие пероральные бисфосфонаты в течение двух лет и более. При сопоставимой эффективности деносуида и золедроновой кислоты в отношении снижения риска переломов прирост МПК в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедра в целом, шейке бедра и дистальном отделе лучевой кости относительно исходного уровня был статистически значимо выше при использовании первого.

Остеопороз считается мультифакториальным заболеванием и, следовательно, мультидисциплинарной проблемой. Ведением больных занимаются эндокринологи, ревматологи, неврологи, гинекологи, терапевты, травматологи. Л.А. Марченкова кратко охарактеризовала популяции больных остеопорозом, которым может быть показан препарат Пролиа. Эндокринологи наблюдают большое число пациентов с остеопорозом, развившимся на фоне эндокринных заболеваний, например эндогенного гиперкортицизма, гипогонадизма, тиреотоксикоза, сахарного диабета. Препарат Пролиа может назначаться женщинам в постменопаузе и пожилым мужчинам с остеопорозом, ассоциированным с тиреотоксикозом, гипогонадизмом, сахарным диабетом.

У пациентов с сахарным диабетом деносуида оказывает влияние на углеводный обмен. Анализ результатов участниц исследования FREEDOM с диабетом или предиабетом продемонстрировал, что уровень глюкозы натощак у получавших терапию деносуида был ниже, чем у получавших плацебо¹³. Ревматологи могут назначать препарат Пролиа для лечения постменопаузального остеопороза, развившегося на фоне ревматических заболеваний (в отсутствие глюкокортикостероидной терапии), а также при сочетании

остеопороза и заболеваний почек. По мнению Л.А. Марченковой, к общим особенностям наблюдающихся у ревматологов и эндокринологов пациентов с остеопорозом можно отнести большое число случаев первичного остеопороза, длительное применение других препаратов, в том числе бисфосфонатов, без значимого клинического эффекта. Десятилетний опыт применения препарата Пролиа, свидетельствующий о его высокой эффективности, благоприятном профиле безопасности и хорошей переносимости в течение длительного времени, позволяет считать его оптимальным для лечения пациентов с остеопорозом, у которых предыдущая терапия оказалась неэффективной. К травматологам больные остеопорозом обращаются за помощью уже после перенесенного перелома. Большинство таких пациентов – люди старшего возраста с тяжелым коморбидным фоном. Нужно ли

лечить остеопороз, если перелом уже случился? Ответ очевиден – лечить заболевание после первичного перелома необходимо, чтобы предотвратить новые переломы. Вторичная профилактика переломов более эффективна и фармакоэкономична, чем первичная.

В заключение Л.А. Марченкова перечислила значимые клинические преимущества препарата Пролиа:

- существенный прирост МПК в позвонках и бедре, не ослабевающий при длительной терапии, и возможность достижения значений МПК на уровне остеопении или нормы;
- значимое влияние на МПК и риск перелома лучевой кости;
- возможность применения у пациентов с выраженным снижением функции почек;
- низкая частота и удобство применения;
- отсутствие системной реакции после введения.

Заключение

В основе развития остеопороза лежит избыточная продукция остеобластами RANKL. Его блокада моноклональным антителом деносуида, зарегистрированным под торговым названием Пролиа, способствует быстрому снижению маркеров костной резорбции и увеличению минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета.

Подавляя биохимические маркеры костного обмена и повышая минеральную плотность трабекулярной и кортикальной костной ткани, Пролиа (деносуида) эффективно предупреждает переломы позвонков, бедра, лучевой кости в течение десяти лет терапии у пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Пролиа препятствует потере МПК и способствует ее повыше-

нию у мужчин с сенильным остеопорозом, при андрогенподавляющей терапии рака предстательной железы, снижает риск переломов у женщин с раком молочной железы, принимающих ингибиторы ароматазы.

Несомненными преимуществами препарата Пролиа считаются возможность назначения пациентам с почечной недостаточностью и режим применения – 60 мг один раз в шесть месяцев. Последний обеспечивает высокую приверженность лечению.

Высокая эффективность, хороший профиль безопасности и ряд дополнительных преимуществ у больных остеопорозом позволяют рекомендовать препарат Пролиа к применению в клинической практике врачей разных специальностей.

¹² Miller P.D., Pannacciulli N., Brown J.P. et al. A randomized double-blind study of denosumab compared with zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonate // ACR, 2015. Abstr. 898.

¹³ Napoli N., Vittinghoff E., Pannacciulli N. et al. Effect of denosumab on fasting glucose concentrations in postmenopausal women with osteoporosis: results from subjects with diabetes or prediabetes from the FREEDOM trial // ASBMR, 2014. Oral Presentations 1104.

эндокринология

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:

www.chelovekilekarstvo.ru

Предварительная
регистрация на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведе-
ния конгресса – в холле первого
этажа конгресс-центра

Регистрация для лиц без оплаты
органноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 15 января 2017 г.
- ◆ Полная информация о конгрессе размещена на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ
НАУЧНЫХ РАБОТ
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
И СТУДЕНЧЕСКИХ
НАУЧНЫХ РАБОТ

- ◆ В конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени
- ◆ В конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4-6 курсов медицинских и фармацевтических вузов
- ◆ В студенческих работах допускается один соавтор-студент



Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 4, оф. 202, тел./факс: +7 (499) 584 4516





Ключевые факторы успеха длительного лечения остеопороза

Остеопороз – системное заболевание, характеризующееся снижением массы костной ткани, нарушением ее микроархитектурного строения и приводящее к увеличению риска переломов. В настоящее время поиску оптимального метода терапии остеопороза уделяется особое внимание.

В Казани 9 сентября 2016 г. в рамках Российского конгресса по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета состоялся сателлитный симпозиум компании «Амджен».

На мероприятии прозвучали доклады российских и зарубежных специалистов, посвященные практическим вопросам лечения остеопороза и профилактики переломов. В частности, рассмотрены преимущества применения современных антирезорбтивных препаратов.



Профессор, д.м.н.
Дж. Билезикян

Профессор Колумбийского университета (США), д.м.н. Джон БИЛЕЗИКЯН (John BILEZIKIAN) акцентировал внимание аудитории на изменении стратегии терапии остеопороза. В ее основе лежит принцип «лечение до достижения цели», то есть при разработке тактики ведения пациентов необходимо определить клинически значимые конечные точки, достижение которых позволит улучшить исход заболевания. Такая стратегия оказалась наиболее эффективной при лечении таких хронических заболеваний и состояний, как сахарный диабет,

Ключевые факторы успеха терапии остеопороза: лечение до достижения цели

артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ревматоидный артрит. Однако приходится констатировать, что для остеопороза до сих пор четкие целевые значения терапии не определены.

Поскольку остеопороз – системное нарушение скелета, характеризующееся снижением прочности костной ткани, что повышает риск переломов¹, а прочность костной ткани определяется ее плотностью и качеством, логично предположить, что лечение должно способствовать достижению оптимальной плотности, качества и прочности кости. Это в свою очередь позволит снизить риск остеопоротических переломов.

Текущие рекомендации по терапии постменопаузального остеопороза предполагают выявление и лечение пациентов группы риска для предотвращения таких переломов².

Определение целевых значений терапии остеопороза имеет важное значение для ее индивидуализа-

ции (в зависимости от риска переломов и/или показателей минеральной плотности кости (МПК)), оценки соотношения «польза/риск», упрощения принятия решений об изменении или отмене терапии, повышении комплаентности пациентов лечению³.

Докладчик отметил, что существуют потенциальные ограничения достижения целевых значений. Так, определение одного целевого значения может привести к недооценке других потенциальных факторов риска. Достижение пограничного целевого значения не гарантирует сопоставимого снижения риска переломов у разных пациентов. Не решено, что следует делать, когда пациент достигает целевых значений. Кроме того, при реализации современной концепции лечения необходимо учитывать такие проблемы клинической практики, как недостаточность диагностики и терапии остеопороза, а также несоблюдение режима последней.

¹ Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy // NIH Consensus Statement. 2000. Vol. 17. № 1. P. 1–45.

² Kanis J.A., McCloskey E., Branco J. et al. Goal-directed treatment of osteoporosis in Europe // Osteoporos. Int. 2014. Vol. 25. № 11. P. 2533–2543.

³ Lewiecki E.M., Cummings S.R., Cosman F. Treat-to-target for osteoporosis: is now the time? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. № 3. P. 946–953.



Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

В настоящее время для диагностики остеопороза применяются критерии Всемирной организации здравоохранения. В соответствии с ними значения МПК, отклоняющиеся от пика костной массы (Т-критерий) менее чем на 1,0 стандартное отклонение (СО), расцениваются как норма, на -1,0– -2,5 СО – как остеопения, более чем на -2,5 СО – как остеопороз.

В ходе многочисленных исследований установлена значимая корреляция между снижением МПК и риском переломов.

Результаты исследования FLEX, в котором оценивалась динамика МПК через десять лет в группах больных, продолживших принимать алендронат в течение всего периода наблюдения или переведенных на плацебо через первые пять лет активного лечения, продемонстрировали зависимость частоты клинических переломов костей от МПК проксимального отдела бедра, достигнутой после пяти лет терапии антиостеопоротическим препаратом. Так, у продолживших прием алендроната риск переломов был значительно ниже⁴.

Более значительный рост МПК в позвоночнике и бедре на фоне терапии связан со снижением риска перелома позвонков⁵.

Для лечения остеопороза используют антирезорбтивные препараты, ведущее место среди которых занимают бисфосфонаты и деносумаб. На сегодняшний день получены данные об эффективности и безопасности длительного непрерывного применения деносумаба – в течение восьми лет (продленная

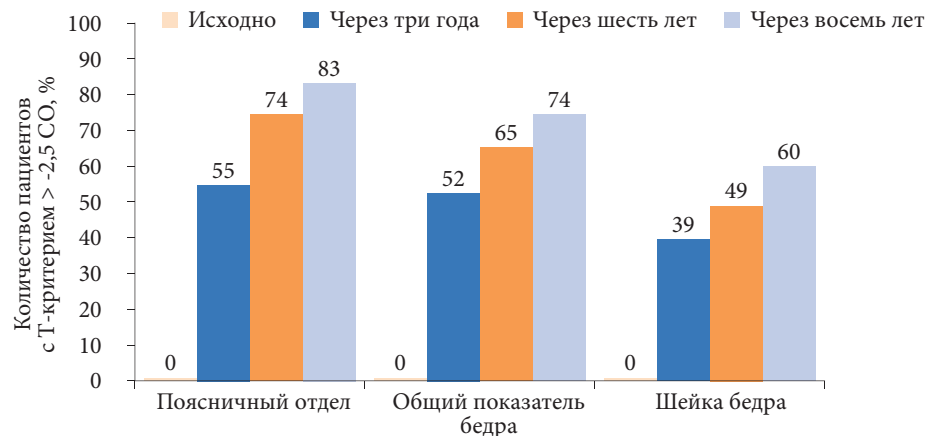


Рис. 1. Влияние терапии деносумабом на значение Т-критерия (исследование FREEDOM)

фаза исследования FREEDOM). Такая терапия ассоциировалась с продолжением прироста МПК позвоночника и бедра и снижением риска внепозвоночных переломов по сравнению с терапией плацебо⁶.

Прием деносумаба в течение восьми лет позволяет женщинам, страдающим остеопорозом, достичь неостеопоротических значений Т-критерия (рис. 1).

Результаты исследований свидетельствуют о необходимости продолжения терапии остеопороза деносумабом после достижения целевых показателей. Так, после прекращения использования препарата показатели МПК поясничного отдела позвоночника значительно снижаются и восстанавливаются после возобновления применения⁷.

Профессор Дж. Билезикян подчеркнул, что у больных остеопорозом первичные переломы обуславливают высокий риск переломов в будущем. В ряде исследований зафиксированы серьезные остео-

поротические переломы в течение пяти лет после переломов бедра, плеча или клинических переломов позвонков. После перенесенного перелома любой локализации риск повторного перелома удваивается^{8,9}.

В заключение докладчик отметил, что при выборе лекарственного средства необходимо учитывать особенности каждого больного: наличие факторов риска переломов, показатели МПК, маркеров костной резорбции. Задача врача – оценить краткосрочную и долгосрочную вероятность перелома и на основании этого принять решение о лечении.

В ряде случаев общепринятые методы лечения пероральными бисфосфонатами являются неэффективными. Пациентам с высоким риском остеопоротических переломов, в том числе повторных, показано непрерывное длительное лечение эффективным антирезорбтивным средством, таким как деносумаб.

⁴ Bauer D.C., Schwartz A., Palermo L. et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study // JAMA Intern. Med. 2014. Vol. 174. № 7. P. 1126–1134.

⁵ Wasnich R.D., Miller P.D. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 1. P. 231–236.

⁶ Papapoulos S., Lippuner K., Roux C. et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension study // Osteoporos. Int. 2015. Vol. 26. № 12. P. 2773–2783.

⁷ Miller P.D., Bolognese M.A., Lewiecki E.M. et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial // Bone. 2008. Vol. 43. № 2. P. 222–229.

⁸ Van Geel T.A., Huntjens K.M., van den Bergh J.P. et al. Timing of subsequent fractures after an initial fracture // Curr. Osteoporos. Rep. 2010. Vol. 8. № 3. P. 118–122.

⁹ Ryg J., Rejnmark L., Overgaard S. et al. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977–2001 // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. № 7. P. 1299–1307.



Профессор, д.м.н.
О.М. Лесняк

Профессор кафедры семейной медицины Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, президент Российской ассоциации по остеопорозу, д.м.н., профессор Ольга Михайловна ЛЕСНЯК представила результаты клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности длительного лечения остеопороза.

Ольга Михайловна отметила, что остеопороз, как и другие хронические заболевания, требует длительного лечения. Поэтому при выборе препарата необходимо быть уверенным в его безопасности и сохранении клинического эффекта в течение длительного времени.

Многочисленные исследования подтверждают целесообразность длительного лечения деносумабом. Оптимальный режим применения – 60 мг п/к один раз в шесть месяцев. Эффективность деносумаба при постменопаузальном остеопорозе изучалась в исследовании FREEDOM. Основное исследование, длившееся три года, показало, что на фоне лечения деносумабом в дозе 60 мг п/к МПК в позвоночнике, общем показателе бедра, шейке бедра увеличилась по сравнению с приемом плацебо.

В продленную фазу исследования FREEDOM (extension) вошли 4550 женщин, завершившие исследование FREEDOM: 2343 из них

Длительное лечение остеопороза: данные клинических исследований

продолжили прием деносумаба (данные за десять лет), 2207 – переведены с плацебо на деносумаб (данные за семь лет). У пациенток первой группы увеличение МПК продолжилось во всех отделах скелета. Так, средний прирост МПК за десять лет составил 21,6% в позвоночнике и 9,1% в бедре. У пациенток второй группы сократилась частота переломов позвонков, бедренной кости⁶.

По данным исследователей, ежегодная частота позвоночных и внепозвоночных переломов на фоне терапии деносумабом оставалась низкой в течение всего периода наблюдения. Отмечалась также низкая частота развития нежелательных явлений, в том числе серьезных. Незарегистрированные ранее побочные эффекты не наблюдались¹⁰. В исследовании FREEDOM в группах деносумаба и плацебо наблюдалось сопоставимое количество побочных эффектов. В продленной фазе исследования их число не увеличилось.

Особый интерес представляет анализ частоты развития различных инфекций на фоне терапии деносумабом. Это обусловлено тем, что RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B) и лиганд RANK (RANKL) экспрессируются не только клетками костной ткани, но и клетками иммунной системы, включая активированные Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, что подразумевает изменение их функций во время применения деносумаба. Согласно результатам исследования FREEDOM, общее число инфекционных осложнений в группе деносумаба было не выше, чем в группе плацебо. У пациентов, получавших деносумаб, в основной части исследования наблюдались серьезные инфекции брюшной полости, мочевыводящих путей и уха, однако по-

вышения риска сепсиса или смерти не зафиксировано. С увеличением длительности терапии частота побочных эффектов снижалась.

На фоне терапии деносумабом отмечены случаи гипокальциемии. Для ее профилактики все больные должны получать препараты кальция и витамина D. «Наличие гипокальциемии является противопоказанием к применению препарата», – подчеркнула выступающая.

В продленной фазе исследования FREEDOM зарегистрировано восемь случаев тяжелой симптомной гипокальциемии, которые быстро купировались после назначения препаратов кальция с витамином D. При этом семь из восьми пациентов страдали тяжелой почечной недостаточностью.

Развитие остеонекроза нижней челюсти подтверждено в четырех случаях: в двух – у пациентов, которые начали лечение деносумабом, в двух – у пациентов, продолживших его применение.

Деносумаб не замедлял консолидацию переломов и не увеличивал риск развития онкологических заболеваний.

Несмотря на то что деносумаб и бисфосфонаты относятся к одной и той же группе препаратов, механизмы их действия существенно различаются. Деносумаб представляет собой полностью человеческое рекомбинантное моноклональное IgG2-антитело к RANKL. RANKL – цитокин семейства фактора некроза опухоли. Это основной белок костной резорбции, который продуцируется остеобластами. Деносумаб связывает и ингибирует RANKL, препятствует его связыванию с RANK, таким образом он ингибирует образование остеокластов, их активность и выживание.

¹⁰ Bone H.G., Brandi M.-L., Brown J.P. et al. Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension trial // American Society of Bone and Mineral Research Meeting, 2015.



Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

Бисфосфонаты не влияют на RANK, RANKL, они связываются с костной тканью и поглощаются остеокластами. Накапливаясь в митохондриях, вещество нарушает энергетический баланс клетки и ускоряет ее апоптоз.

В отличие от бисфосфонатов деносумаб циркулирует в крови и межклеточной жидкости в течение полугода. Этим объясняется его более выраженный клинический эффект^{11,12}.

Далее докладчик представила результаты двух сравнительных многоцентровых рандомизированных исследований деносумаба с бисфосфонатом алендронатом – DECIDE и STAND. В исследовании DECIDE принимали участие женщины в постменопаузальном периоде, ранее не получавшие лечение. В ходе исследования установлено, что терапия деносумабом характеризуется более выраженным повышением МПК бедра по сравнению с терапией алендронатом¹³. В исследовании STAND с участием пациенток с постменопаузальным остеопорозом и низким показателем МПК зафиксирован более высокий прирост МПК и снижение маркеров костной резорбции в группе, переведенной на деносумаб, по сравнению с группой, продолжавшей терапию алендронатом. Деносумаб и алендронат имели сходные профили безопасности¹⁴. Проведено исследование фазы III по оценке эффективности перевода на деносумаб или ибандронат женщин в постменопаузе, ранее получавших субоптимальную ежедневную или еженедельную терапию бисфосфонатами. Основными конечными точками стали оценка

безопасности терапии, процентное изменение МПК бедра, шейки бедра и поясничного отдела позвоночника к 12-му месяцу терапии, а также процентное изменение уровня маркеров костной резорбции через один и шесть месяцев от исходного¹⁵. Полученные данные подтвердили способность деносумаба быстро и выраженно тормозить костную резорбцию, а также значительно повышать уровень МПК во всех отделах скелета. По числу побочных эффектов группы практически не различались, за исключением случаев экземы, гиперчувствительности и желудочно-кишечных расстройств. В группе больных, принимавших деносумаб, их было больше.

Другое сравнительное исследование фазы III, изучавшее эффективность перевода на деносумаб или ризедронат женщин в постменопаузе, недостаточно приверженных терапии алендронатом, продемонстрировало более выраженную положительную динамику МПК бедра, шейки бедра и поясничного отдела позвоночника к 12-му месяцу в группе деносумаба по сравнению с группой ризедроната (рис. 2)¹⁶.

Применение деносумаба в течение шести месяцев приводило к быстрому снижению маркеров резорбции костной ткани – в среднем на 60,6%.

Часто в случае неэффективности пероральных бисфосфонатов пациентов переводят на один из внутривенных бисфосфонатов, поскольку считается, что они имеют более высокую эффективность. В клинической практике наиболее широко используется золедроновая кислота.

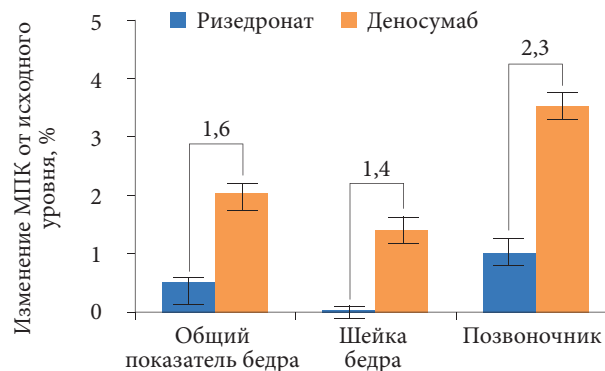


Рис. 2. Динамика МПК на фоне терапии деносумабом и ризедронатом за 12 месяцев

Сравнение эффективности деносумаба и золедроновой кислоты проводилось в двойном слепом рандомизированном исследовании. В него были включены 643 пациентки с постменопаузальным остеопорозом, не менее двух лет получавшие пероральные бисфосфонаты. Участниц рандомизировали на две группы. Первая получала деносумаб в дозе 60 мг п/к один раз в шесть месяцев, вторая – золедроновую кислоту в дозе 5 мг в/в один раз в год. Через 12 месяцев прирост МПК был существенно выше в группе деносумаба. Снижение уровня С-телопептида в сыворотке крови и N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа в группе деносумаба также было более значительным по сравнению с таковым в группе золедроновой кислоты. Частота побочных эффектов в обеих группах была аналогичной. Случаи остеонекроза нижней челюсти, гипокальциемии и задержки консолидации переломов не зарегистрированы. Зафиксировано три атипичных перелома бедра: два – в группе деносумаба,

¹¹ Baron R., Ferrari S., Russell R.G. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects // Bone. 2011. Vol. 48. № 4. P. 677–692.

¹² Kostenuik P.J., Nguyen H.Q., McCabe J. et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. № 2. P. 182–195.

¹³ Brown J.P., Prince R.L., Deal C. et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. № 1. P. 153–161.

¹⁴ Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25. № 1. P. 72–81.

¹⁵ Recknor C., Czerwinski E., Bone H.G. et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial // Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 121. № 6. P. 1291–1299.

¹⁶ Roux C., Hofbauer L.C., Ho P.R. et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study // Bone. 2014. Vol. 58. P. 48–54.



Российский конгресс по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

один – в группе золедроновой кислоты¹⁷.

Таким образом, деносуаб, представляющий собой моноклональное антитело RANKL, является мощным антирезорбтивным препаратом,

ингибирующее действие которого на костную резорбцию приводит к повышению МПК во всех отделах скелета и снижению риска переломов. Обратимость механизма действия обуславливает необходимость дли-

тельного, а возможно, постоянного применения. Эффективность препарата сохраняется высокой на протяжении всего периода применения при хорошем профиле безопасности.



Профессор, д.м.н.
Л.Я. Рожинская

Главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Эндокринологического научного центра Минздрава России, д.м.н., профессор Людмила Яковлевна РОЖИНСКАЯ представила данные собственных наблюдений применения деносуаба в клинической практике.

Под наблюдением находились 144 пациента, применявших препарат Пролиа от одного до четырех лет. Подавляющее число были женщины с постменопаузальным остеопорозом в возрасте 54–91 года – 98 пациентов, из них 73% с предшествующими переломами. Другая группа включала 27 женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет с остеопорозом и первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). У семи из них – неуточненная топика, у пяти – рецидив мягкого течения после первой операции, у 15 – отказ от операции или противопоказания из-за сопутствующих заболеваний. Возраст пациентов – 63–92 года. Десять пациентов дополнительно получали цинакальцет. В отдельную группу больных вошли десять женщин в возрасте 54–75 лет с постменопаузальным

Клинический опыт применения препарата Пролиа (деносуаб)

остеопорозом, имевших в анамнезе эстрогензависимый рак молочной железы и получавших терапию ингибиторами ароматазы. Три из них ранее перенесли перелом. Наблюдали еще пять женщин в постменопаузе с переломами тел позвонков, которые принимали глюкокортикостероиды, и шесть мужчин в возрасте 76–92 лет с сенильным остеопорозом и предшествующими переломами.

У 45 из 144 больных в анамнезе – хроническая болезнь почек III–IV стадии – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 55–24 мл/мин/1,73 м². Одна пациентка была на гемодиализе, два пациента с тяжелым остеопорозом – после аллотрансплантации почки.

У 90 пациентов в динамике измеряли уровень МПК, у всех больных – уровень кальция, креатинина, фосфора, щелочной фосфатазы.

Витамин D исходно измерен у 85 (60%) пациентов.

Уровень маркеров костной резорбции в динамике определяли у 93 (65%).

Деносуаб назначен как первичная терапия 15% больным, остальные в течение двух – восьми лет получали различные бисфосфонаты. Три пациентки принимали стронция ранелат, три – терипаратид.

Всем больным рекомендованы препараты витамина D, пациентам без ПГПТ – препараты кальция. При подтвержденном дефиците или недостатке витамина D до начала терапии деносуабом проводили их коррекцию. Гипокальциемии исходно ни у одного пациента не наблюдалось.

Анализ результатов лечения деносуабом продемонстрировал снижение маркеров костной резорбции в первые три – шесть месяцев практически у всех пациентов – от 0,353–0,96 до 0,09–0,01 нг/мл вне зависимости от диагноза, пола и возраста. Прирост МПК в позвонках составлял от 2,5 до 6,8% в год, в шейке бедра – от 1,8 до 3%. У пациентов с ПГПТ прирост МПК в лучевой кости на втором году лечения – от 1,3 до 2,1%. Не повысился уровень МПК у трех пациентов с глюкокортикостероидным остеопорозом, у пациентки на гемодиализе. При этом потери МПК у больных, принимавших глюкокортикостероиды, не зафиксировано.

Из всей выборки у одной пациентки с постменопаузальным остеопорозом через пять месяцев после первой инъекции деносуаба зарегистрирован перелом лучевой кости (падение на лед) и один хирургический перелом шейки плеча.

Снижения роста за время наблюдения не отмечалось.

Терапия деносуабом характеризовалась как безопасная и хорошо переносимая. Среди нежелательных явлений встречались кожные реакции у двух пациенток с постменопаузальным остеопорозом, что потребовало отмены лечения. У одной пациентки усилилась боль в костях и спине, которая послужила причиной отказа от второй инъекции препарата. Не захотел продолжать терапию после трех инъекций деносуаба и 92-летний пациент из-за боязни прогрессирования катаракты. Гипокальциемия, в том числе у пациентов с хронической болезнью

¹⁷ Miller P, Pannacciulli N, Brown J. et al. A randomized double-blind study of denosumab compared with zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonate // Arthritis Rheumatol. 2015. Vol. 67. Suppl. 10. P. 1181. Abstr. 898.



Сателлитный симпозиум компании «Амджен»

почек, снижение СКФ и повышение уровня креатинина не отмечены.

Далее профессор Л.Я. Рожинская провела разбор нескольких клинических случаев.

Клинический случай 1. Пациентка Т., 88 лет, обратилась с жалобами на боли в спине. Менопауза с 42 лет. В семейном анамнезе перелом бедра у отца в возрасте 82 лет. Остеопороз выявлен за десять лет до обращения, перелом лучевой кости в 70 лет, плечевой кости, компрессионные переломы тел позвонков в 75 лет установлены при обследовании. В 2006 г. МПК в L1-L4 – -3,5 СО по Т-критерию, шейке бедра – -3,0 СО. Больная получала лечение в течение трех лет алендронатом, далее в течение трех лет ибандронатом. В первые годы терапии отмечен прирост МПК до 4% в позвонках и до 2,5% в бедре. В 2012 г. зафиксировано снижение уровня витамина D до 10,6 нг/мл. Добавлен колекальциферол. В 2013 г. пациентка перенесла три падения и перелом левой лучевой кости. Результаты денситометрии показали отрицательную динамику уровня МПК. При дообследовании: кальций, фосфор, креатинин, щелочная фосфатаза, кальций в суточной моче – в норме, витамин D – 18,2 нг/мл, маркер костной резорбции – в норме, остеокальцин – 32,4 нг/мл. На рентгенограммах позвонков – снижение высоты Th12 до третьей степени.

Пациентке поставлен диагноз: постменопаузальный остеопороз, тяжелая форма с переломами тел позвонков, обеих лучевых костей, плечевой кости, отрицательная динамика на фоне терапии бисфосфонатами.

Был назначен колекальциферол 50 000 МЕ в неделю в течение шести недель, затем поддерживающая доза 15 000 МЕ в неделю, кальция карбонат – одна таблетка после ужина, Пролиа 60 мг п/к один раз в шесть месяцев.

Через три месяца после первой инъекции препарата Пролиа отмечено значительное снижение маркера костной резорбции – 0,08 нг/мл (на 78%), витамина D – 31 нг/мл,

все остальные показатели в норме. На фоне лечения нежелательных явлений зафиксировано не было.

Через шесть месяцев от начала терапии пациентка отмечала улучшение общего состояния, отсутствие боли в спине, расширение двигательной активности. Через год сохранялись целевые значения витамина D, продолжилось снижение уровня маркеров костной резорбции. Прирост МПК в позвонках на 3,2%, в бедренной кости на 3,4%. Новых переломов, снижения роста не обнаружено. Через три года лечения новые переломы не выявлены, пациентка продолжает быть активной. МПК в позвонках +8,4%, в бедренной кости +4,7%. Рекомендовано продолжить лечение препаратом Пролиа, колекальциферолом 15 000 МЕ в неделю, Кальцемином Адванс по одной таблетке после ужина.

Клинический случай 2. Пациент Ш., 76 лет, жалуется на боли в тазобедренных суставах и слабость в ногах. В анамнезе: ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, два стентирования коронарных артерий (1999 и 2012 гг.), артериальная гипертензия третьей степени. Распространенный спондилоартроз с выраженным вторичным корешковым синдромом, коксартроз. В 2011 г. диагностирован остеопороз без переломов, снижение уровня МПК до -2,8 СО по Т-критерию. В позвоночнике уменьшения МПК не зафиксировано, в лучевой кости – -3,6 СО.

При обследовании у больного выявлена гиперкальциемия 2,6–2,75 ммоль/л, повышение уровня паратгормона – 180 пг/мл, маркера костной резорбции и остеокальцина. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) – гиперплазия трех околощитовидных желез размером от 0,9 × 0,7 до 1,2 × 0,9 см без клиники мочекаменной болезни. Пациенту поставлен диагноз: ПГПТ с гиперкальциемией, гиперкальциурия, гиперплазия трех околощитовидных желез, костно-висцеральная форма (остеопороз без переломов, нефролитиаз), мягкое

течение. В 2011 г. назначено капельное вливание золедроновой кислоты в дозе 5 мг один раз в год. На фоне инъекций Акласты в декабре 2012 г. наблюдался прирост МПК в бедренной кости до 4%, в позвонках и лучевой кости изменения отсутствовали. В 2014 г. после трех лет лечения золедроновой кислотой зафиксирована отрицательная динамика уровня МПК в шейке бедра – -5,2%, лучевой кости – -2,4%. Через шесть месяцев после введения золедроновой кислоты снижения уровня маркеров костной резорбции не наблюдалось. Уровень кальция в крови сохранялся в пределах 2,68–2,71 ммоль/л. Уровень паратгормона – 208–230 пг/мл. Было принято решение с марта 2014 г. назначить пациенту препарат Пролиа в дозе 60 мг п/к один раз в шесть месяцев. Больному сделано пять инъекций, последняя – в марте 2016 г.

В апреле 2016 г. проведено обследование: кальций – 2,55 ммоль/л (верхний предел нормы), паратгормон – 166 пг/мл, фосфор – 1,01 ммоль/л, маркер костной резорбции – 0,069 нг/мл, остеокальцин – 14 нг/мл, кальций в моче – 8 ммоль/сут, витамин D – в норме. Результаты денситометрии показали прирост МПК в позвоночнике на 8,4%, в шейке бедра на 4,6%, средней трети лучевой кости на 2,6%. УЗИ околощитовидных желез и почек – без отрицательной динамики. Пациент продолжает терапию деносумабом.

Клинический случай 3. Пациентка А., 58 лет. Активных жалоб нет. В 2011 г. проведена тиреоидэктомия, радиойодтерапия по поводу папиллярного рака щитовидной железы. До 2016 г. получала супрессивные дозы тиреоидных гормонов, затем заместительную терапию. В 2013 г. – правосторонняя мастэктомия, лучевая терапия с последующим применением ингибитора ароматазы Аримидекса. В январе 2014 г. у пациентки произошел низкотравматичный перелом левой лучевой кости. Данные анализов в пределах нормы: кальций – 2,31 ммоль/л, витамин D – 17,1 нг/мл, креатинин – 55 мкмоль/л,

эндокринология



кальций в моче – 3,69 ммоль/сут. Наблюдается незначительное повышение уровня бета-кросслапса (0,74 нг/мл), снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до 0,009 мЕд/л. Свободный тироксин – 16 пмоль/л, тиреоглобулин – 0,1 нг/мл.

По данным денситометрии: МПК L1–L4 – -3,2 СО, шейки бедра – -1,9 СО, правой лучевой кости (33% радиус) – -2,9 СО. Снижения роста не отмечено. На боковых рентгенограммах позвоночника не выявлено уменьшения высоты тел позвонков.

Больной поставлен диагноз: послеоперационный гипотиреоз, компенсация после тиреоидэктомии и радиоiodтерапии по поводу рака щитовидной железы, состояние после правосторонней мастэктомии и лучевой терапии по поводу эстрогензависимого рака, терапии ингибиторами ароматазы. Остеопороз смешанного генеза без переломов с максимальным снижением уровня МПК в позвонках до -3,2 СО по Т-критерию, переломом лучевой кости, дефицит витамина D. В данном клиническом случае факторами риска развития остеопороза и переломов стали низкая масса тела пациентки (рост 158 см, масса тела 53 кг), низкое потребление кальция, супрессивная терапия левотироксином и ингибиторами ароматазы.

С марта 2014 г. больной назначен препарат Пролиа в стандартной дозе один раз в шесть месяцев. Проведено шесть инъекций, последняя – в сентябре 2016 г. Рекомендованы также 1000 мг кальция ежедневно, 30 000 МЕ колекальциферола один раз в неделю (в дальнейшем доза снизилась до 5000 МЕ).

Результаты обследования после двух лет терапии деносумабом (май 2016 г.): уровень кальция, креатинина, витамина D в норме, маркеры костной резорбции сохраняются в пределах 0,06 нг/мл, ТТГ – 0,9 мЕд/л, паратгормона – 36,5 пг/мл.

По данным денситометрии, значения МПК за два года терапии препаратом Пролиа в позвоночнике изменились с -3,2 до -2,7 СО, шейки бедра с -1,9 до -1,6 СО, в правой лучевой кости с -2,9 до -2,8 СО.

Известно, что в течение десятилетия тамоксифен являлся основным препаратом терапии рака молочной железы. На сегодняшний день в профилактике рецидива эстрогензависимого рака молочной железы доказана эффективность ингибиторов ароматазы¹⁸. Они все чаще включаются в стандартные схемы лечения рака молочной железы, поскольку обладают более благоприятным профилем безопасности по сравнению с тамоксифеном¹⁹. Однако их применение в период постменопаузы сопровождается повышением ремоделирования кости, что приводит к снижению

МПК и увеличению частоты переломов. Поэтому в схему лечения таких больных должны добавляться остеомодифицирующие препараты. В ряде исследований доказана эффективность применения деносумаба для профилактики потери МПК и снижения риска переломов у пациентов, принимающих ингибиторы ароматазы в течение длительного времени²⁰.

В конце выступления профессор Л.Я. Рожинская подчеркнула, что показаниями к применению препарата Пролиа (деносумаб) являются постменопаузальный остеопороз, сенильный остеопороз у мужчин, потеря костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин, получающих гормондепривационную терапию.

Заключение

Медикаментозная терапия остеопороза позволяет предотвратить дальнейшую потерю костной массы у пациентов с остеопорозом, улучшает микроархитектонику костей, увеличивает их прочность.

В составе препарата Пролиа – ингибитор резорбции костной ткани деносумаб. Деносумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, высокоспецифичный ингибитор RANKL. Он подавляет образование, снижает функционирование и выживаемость остеокластов.

На фоне применения деносумаба уменьшается интенсивность костной резорбции.

На сегодняшний день получены данные об эффективности и безопасности длительного непрерывного применения деносумаба. Терапия деносумабом способствует увеличению уровня МПК не толь-

ко в трабекулярной, но и в кортикальной кости. При этом положительная динамика отмечается рано и увеличивается с течением времени. Деносумаб подавляет маркеры костной резорбции. Стабильно пониженный их уровень сохраняется до полугода.

Препарат Пролиа предназначен для лечения постменопаузального остеопороза. Он также продемонстрировал эффективность в предупреждении переломов у мужчин, получавших андрогенную депривационную терапию по поводу рака предстательной железы. Кроме того, деносумаб снижает риск новых переломов тел позвонков у женщин, получающих лечение по поводу гормонально зависимого рака молочной железы без метастатического поражения скелета.

Препарат Пролиа хорошо переносится и безопасен. 🌐

¹⁸ Cheung K.L. Endocrine therapy for breast cancer: an overview // Breast. 2007. Vol. 16. № 4. P. 327–343.

¹⁹ Carpenter R., Miller W.R. Role of aromatase inhibitors in breast cancer // Br. J. Cancer. 2005. Vol. 93. Suppl. 1. P. S1–S5.

²⁰ Ellis G.K., Bone H.G., Chlebowski R. et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 4875–4882.

ДЛЯ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА

ФОРСИГА®

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ингибитор
SGLT2 с 4-летней доказанной
эффективностью и безопасностью ¹

- Значимое снижение HbA_{1c} ¹⁻⁴
- + Стабильное снижение массы тела ¹⁻⁴
- + Снижение артериального давления ¹⁻⁴
- + Низкий риск гипогликемии ¹⁻⁴



1 таблетка в сутки, в любое время,
независимо от приема пищи²


форсига
(дапаглифлозин) таблетки 10 мг

простое достижение успеха



ДАЖЕ МИНИМАЛЬНАЯ ТРАВМА МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К СЕРЬЕЗНЫМ ПОСЛЕДСТВИЯМ

Пациенты с остеопорозом подвержены ежедневному риску. Переломы костей при остеопорозе возникают даже при небольшой травме, например, при падении. Пролиа® снижает относительный риск перелома шейки бедра на 62% через 3 года лечения у пациентов в возрасте ≥ 75 лет (ARR=1.4%, P=0.007).^{*1} Простая подкожная инъекция² 1 раз в 6 месяцев хорошо переносится³ и может помочь защитить ваших пациентов.

Реклама

Краткая информация о препарате Пролиа® (деносу́мб). Раствор для подкожного введения

Регистрационный номер: ЛП-000850 от 14 октября 2011

Фармакологические свойства

Деносу́мб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL). В результате деносу́мб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и trabecularного слоев кости.

Показания к применению

Лечение постменопаузального остеопороза, Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин, с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию.

Лечение сенильного остеопороза у мужчин.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, Гипокальциемия.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Пролиа® не рекомендуется для применения у беременных женщин. Поскольку известно, что потенциально деносу́мб может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат.

Способ применения и дозы

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения – см. рекомендации по введению препарата, приведенные в одобренной инструкции по применению препарата.

Побочное действие

Очень часто ($\geq 1/10$): Боль в конечностях; Часто (≥ 1 из 10): инфекции мочевыводящих путей, респираторные инфекции, ишиалгия, натаракта (у мужчин, получающих гормон-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы), запор, сыпь, экзема, нечасто (≥ 1 из 1000 и < 1 из 100): диарея, инфекция уха, редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$): реакции гиперчувствительности, гипокальциемия (при применении в рутинной клинической практике сообщалось о редких случаях тяжелой симптоматической гипокальциемии у пациентов с повышенным риском гипокальциемии, получающих препарат Пролиа®), остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедренной кости.

Особые указания

Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата Пролиа®. Гипокальциемия может быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносу́мбом. Рекомендуется мо-

ниторинг концентрации кальция во время терапии у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии, особенно в первые недели после начала терапии.

У пациентов, получающих препарат Пролиа®, могут развиваться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подножной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. Пациентов следует проинструктировать незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подножной клетчатки.

Недостаточная гигиена полости рта и инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление зубов), являлись факторами риска развития ОНЧ у пациентов, получающих препарат Пролиа® в клинических исследованиях. Перед началом терапии важно оценить пациентов в отношении факторов риска развития ОНЧ. При выявлении факторов риска, перед терапией препаратом Пролиа® рекомендуется провести обследование полости рта и зубов с проведением соответствующих профилактических стоматологических мероприятий. Во время лечения препаратом Пролиа® следует поддерживать адекватную гигиену полости рта. Во время лечения препаратом Пролиа® следует избегать инвазивных стоматологических процедур. При необходимости таких процедур, решение по плану лечения каждого пациента должно приниматься совместно с лечащим врачом на основании индивидуальной оценки соотношения польза/риск. Пациенты с подозрением на развитие ОНЧ, или у которых ОНЧ развился во время лечения препаратом Пролиа®, должны находиться под наблюдением стоматолога или челюстно-лицевого хирурга. У пациентов с ОНЧ, развившимся во время применения препарата Пролиа®, может быть принято решение о временном прекращении лечения до разрешения состояния, на основании индивидуальной оценки соотношения риск/польза. Атипичные переломы бедренной кости отмечались у пациентов в группе препарата Пролиа®. Атипичные переломы бедренной кости – подвертельные или диафизарные переломы проксимальной части бедренной кости – могут появляться при минимальной травме или без травмы и могут быть билатеральными. Следует проинструктировать пациентов, получающих препарат Пролиа®, о необходимости сообщать о возникновении новой или необычной боли в бедре, тазобедренном суставе или паху. Пациенты, у которых возникает такие симптомы, должны быть обследованы на наличие трещины бедренной кости и тазобедренного сустава. Лица с аллергией на латекс не должны касаться резинового наполнителя иглы (производное латекса). Пролиа® содержит такое же активное вещество (деносу́мб), как и Эксэжива®. Пациенты, получающие Пролиа®, не должны принимать препарат Эксэжива®.

За дополнительной информацией по препарату Пролиа® обращайтесь:

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

^{*1}ARR – снижение абсолютного риска. Данные post-hoc анализа

References:

- Boonen S et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 1727–1736.
- Инструкция по применению препарата ПРОЛИА® (деносу́мб)
- Cummings SR et al. *N Engl J Med* 2009; **361**: 756–765.

DMB-RUS-AMG-400-2014-December-P

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

AMGEN®

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

ПРОЛИА
деносу́мб

ПРЕДУПРЕДИ ПОСЛЕДСТВИЯ