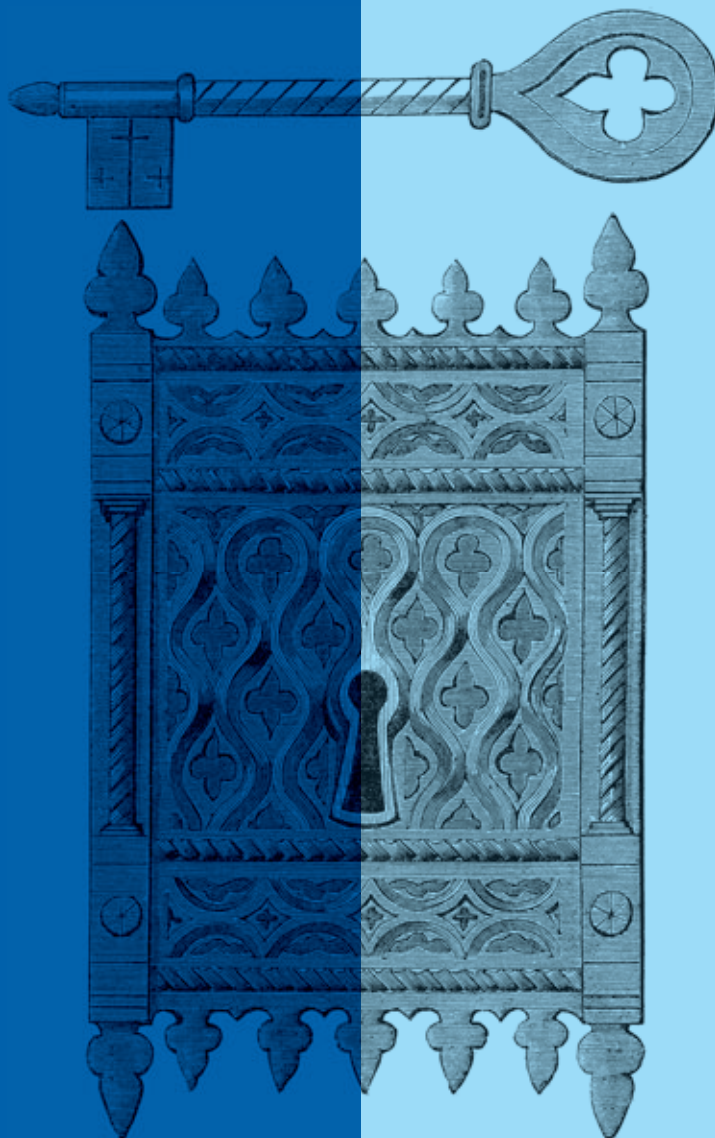


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эндокринология №3, 2017



№

39

Применение терапии off label у пациентки с сахарным диабетом 2 типа, хронической сердечной и почечной недостаточностью

14

Возможности инсулина гларгин 300 ЕД/мл в управлении вариабельностью гликемии

32

Сахароснижающие препараты и костное ремоделирование

40



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе XIII Международного конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2018», который пройдет с 15 по 17 февраля 2018 г.

Место проведения конгресса:

г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14, гостиница Park Inn by Radisson «Прибалтийская»

Получить информацию о конгрессе, зарегистрироваться для участия и подать научные тезисы вы можете на сайте www.cardiostim.ru. Прием тезисов осуществляется только в электронном виде через сайт конгресса

В рамках конгресса состоятся сателлитные симпозиумы компаний-производителей и мастер-классы, будет работать выставка производителей медицинской техники и лекарственных препаратов.

Если ваша компания заинтересована в представлении своей продукции на выставке, просим вас связаться с официальным организатором конгресса и выставки

ООО «Медэкспо» | +7 495 114-54-25 | office@medexpo.pro

Научно-организационный комитет

197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, ГКБ № 31, отделение сложных нарушений ритма сердца и ЭКС. Телефон +7 812 235-24-16 | cardiostim@cardiostim.ru

Координатор научно-организационного комитета

Егорова Александра Дмитриевна | +7 921 911-00-19 | a.egorova@cardiostim.ru

15 – 17.02.2018

**«Кардиостим» – XIII Международный конгресс
по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца**

Всероссийское научное общество специалистов
по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции

Северо-Западное отделение РАМН / Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга

Эффективная
фармакотерапия. 39/2017.
Эндокринология. № 3

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.В. БАДОКИН

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, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

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 23 500 экз.

Выходит 7 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 перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Люди. События. Даты

- С оптимизмом в будущее – 40 лет кафедре эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова 4
- Программа контроля массы тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 6

Клинические исследования

- Л.С. ПЕРСИН, Е.А. КАРТОН, Е.И. КАРАМЫШЕВА, М.С. БАРДОВА
Эффективная гигиена полости рта у больных сахарным диабетом 2 типа 8

Клиническая практика

- С.В. КАКОРИН, И.А. АВЕРКОВА, А.М. МКРТУМЯН
Терапия off label декомпенсированного сахарного диабета 2 типа у пациентки с хронической сердечной и почечной недостаточностью 14
- С.В. КАКОРИН, М.Д. ХАРИТОНОВА, О.В. САБИТОВА
Эутиреоидный гигантский зоб у пациентки с нарушением ритма и проводимости сердца 24

Клиническая эффективность

- В.В. КЛИМОНТОВ
Инсулин гларгин 300 ЕД/мл: новые возможности в управлении вариабельностью гликемии у больных сахарным диабетом 32
- А.М. МКРТУМЯН, Л.В. ЕГШАТЯН
Влияние сахароснижающих препаратов на костное ремоделирование 40
- А.М. МКРТУМЯН, И.В. СОЛОВЬЕВА
Роль снижения массы тела в купировании болевого синдрома при остеоартрозе 48

Лекции для врачей

- Н.М. ПЛАТОНОВА, Е.В. БИРЮКОВА
Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз: подходы к диагностике и лечению 58

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, 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.

A.I. SINOPALNIKOV, 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. Dates

- To the Future with Optimism – 40 Years of Endocrinology and Diabetology
Department of MSMSU Named after A.I. Evdokimov 4
- The Weight Control Program in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 6

Clinical Studies

- L.S. PERSIN, Ye.A. KARTON, Ye.I. KARAMYSHEVA, M.S. BARDOVA
Effective Oral Hygiene in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 8

Clinical Practice

- S.V. KAKORIN, I.A. AVERKOVA, A.M. MKRTUMYAN
Off Label Therapy of Decompensated Diabetes Mellitus Type 2
Combined with Chronic Heart and Renal Failure 14
- S.V. KAKORIN, M.D. KHARITONOVA, O.V. SABITOVA
A Giant Euthyroid Goiter in Patient with Rhythm Disturbance
and Conduction of the Heart 24

Clinical Efficacy

- V.V. KLIMONTOV
Insulin Glargine 300 U/ml: New Opportunities for the Management
of Glycemic Variability in Patients with Diabetes 32
- A.M. MKRTUMYAN, L.V. YEGSHATYAN
Antidiabetic Drugs' Influence on Bone Remodeling 40
- A.M. MKRTUMYAN, I.V. SOLOVYOVA
The Role of Weight Loss in the Relief of Pain in Osteoarthritis 48

Clinical Lectures

- N.M. PLATONOVA, Ye.V. BIRYUKOVA
Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis:
Approaches to Diagnosis and Treatment 58



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва  Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

 Реклама

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



С оптимизмом в будущее – 40 лет кафедре эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

10 октября 2017 г. в большом конференц-зале правительства Москвы состоялась научно-практическая конференция «Современные проблемы и инновации в эндокринологии», приуроченная к 40-летию кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.



О.О. Янушевич



А.М. Мкртумян

Конференцию, приуроченную к юбилею кафедры эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (МГМСУ им. А.И. Евдокимова), открыл ректор университета, член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор Олег Олегович ЯНУШЕВИЧ. Он поздравил сотрудников кафедры с юбилеем, отметив, что за свою 40-летнюю деятельность она завоевала статус одной из самых значимых и востребованных среди выпускников лечебных факультетов многих российских вузов.

Говоря о перспективных направлениях развития МГМСУ им. А.И. Евдокимова в целом и кафедры эндокринологии и диабетологии в частности, О.О. Янушевич выразил надежду на то, что в недалеком будущем вуз станет своеобразным медико-технологическим центром. «Мы нацелились на медико-технологический кластер. Думаю, что в этом направлении будут проводиться дальнейшие исследования на наших кафедрах. Я очень рад, что в день юбилея мы можем с полным основанием отметить большие до-

стижения кафедры, возглавляемой профессором Ашотом Мусаеловичем МКРТУМЯНОМ», – подчеркнул он в заключение.

Далее с приветственным словом выступил заведующий кафедрой эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор Александр Сергеевич АМЕТОВ. Поздравляя коллег, он уточнил, что кафедра под руководством профессора А.М. Мкртумяна сегодня является лидером в области эндокринологии не только в нашей стране, но и за ее пределами. Сотрудники кафедры имеют репутацию специалистов, обладающих огромным объемом знаний, что достигается непрерывным трудом.

По мнению главного внештатного специалиста-эндокринолога Департамента здравоохранения г. Москвы, главного врача Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы, заслуженного врача Российской Федерации, заслуженного врача г. Москвы, д.м.н., профессора Михаила Борисовича АНЦИФЕРОВА, деятельность

кафедры является серьезной поддержкой для московского здравоохранения. Базой кафедры всегда были и есть городские клинические больницы, и такая смычка позволяет иметь в клиниках передовую эндокринологию, оказывать квалифицированную помощь в самых сложных клинических случаях. Кроме того, кафедра является одной из ведущих по подготовке и переподготовке кадров, многие московские эндокринологи были ее учениками. «40 лет – только начало пути, поэтому хочу пожелать долгих лет плодотворной совместной работы», – отметил выступающий.

Поздравить коллег с юбилеем пришли и бывшие сотрудники кафедры – заведующая кафедрой эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), д.м.н., профессор Нина Александровна ПЕТУНИНА и профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Людмила Викторовна НЕДОСУТОВА.

По словам профессора Н.А. Петуниной, кафедра эндокринологии и диабетологии под руководством



Медицинские новости



А.С. Аметов



М.Б. Анциферов



М.В. Шестакова

профессора А.М. Мкртумяна продолжает успешно развиваться. Сегодня ее коллектив отличается огромным научным потенциалом. Профессор Л.В. Недосугова особо отметила царящую на кафедре дружескую атмосферу: «На кафедре очень тепло относятся к молодым кадрам, поэтому она ведет за собой молодежь и дает стимул к работе». Главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н. Марьяна Анатольевна ЛЫСЕНКО в благодарственном письме от души поздравила сотрудников кафедры эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова с юбилеем и отметила крепнущее из года в год взаимодействие клинической базы и кафедры в рамках проектов и клинических исследований.

Участниками мероприятия также были М.В. Шестакова, академик РАН, д.м.н., профессор, директор Института диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии) и В.А. Петеркова, академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный детский эндокринолог Минздрава России, директор Института детской эндокринологии НМИЦ эндокринологии. Историю становления кафедры представил ее заведующий, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.М. Мкртумян.

Кафедра была организована в 1977 г. на лечебном факультете Московского медицинского



Н.А. Петунина и Л.В. Недосугова



В.А. Петеркова

стоматологического института им. Н.А. Семашко. Ее возглавил талантливый ученый, д.м.н., профессор М.И. Балаболкин (руководил кафедрой до февраля 1991 г.). Это был период становления и последующего расцвета кафедры, создания команды высококвалифицированных специалистов.

В 1991 г. было принято решение о преобразовании кафедры эндокринологии в курс эндокринологии при кафедре внутренних болезней № 3, руководимой академиком Е.И. Соколовым. Курс возглавила выдающийся эндокринолог, д.м.н., профессор Н.Т. Старкова.

В июне 2003 г. решением ученого совета МГМСУ им. А.И. Евдокимова статус кафедры был восстановлен, на должность заведующего избран д.м.н., профессор А.М. Мкртумян – известный ученый, клиницист и педагог, начинавший свою трудовую деятельность на кафедре эндокринологии и диабетологии в 1978 г. в качестве ассистента.

С этого времени педагогическая работа осуществляется на двух факультетах – лечебном и последипломного профессионального образования. В рамках реализации концепции подготовки студентов и повышения квалификации врачей были созданы учебные программы для студентов, клинических ординаторов, аспирантов, для последипломного образования специалистов.

В настоящее время на кафедре ведется большая научная работа.

За свою долгую деятельность сотрудники кафедры эндокринологии и диабетологии подготовили целую плеяду высокопрофессиональных специалистов, работающих в разных вузах и ведущих эндокринологических учреждениях страны, а также в странах Ближнего Востока и Европы.

К своему юбилею кафедра подошла не только с высокими достижениями, но и прекрасным потенциалом для дальнейшего роста. 🌐

эндокринология



Программа контроля массы тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Специалисты Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии) при поддержке компании «Новартис Фарма» адаптировали и внедрили программу *Why wait* («Зачем ждать») Джослиновского диабетического центра (США), которая поможет решить проблему эффективного ведения пациентов с сахарным диабетом. 26 июня 2017 г. в рамках реализации программы в НМИЦ эндокринологии состоялся мастер-класс, на котором были представлены инструменты, с помощью которых можно добиться долгосрочного снижения массы тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Сахарный диабет (СД) 2 типа – хроническое заболевание с непрерывно прогрессирующим течением. Для замедления прогрессирования и развития осложнений, которые являются основной причиной смерти пациентов, необходим эффективный гликемический контроль.

Более 85% пациентов с СД 2 типа имеют избыточную массу тела, которая в большей степени обусловлена образом жизни и оказывает значительное влияние на управление диабетом¹.

В настоящее время изменение образа жизни – одно из основных положений рекомендаций по лечению СД 2 типа, в том числе российских. Однако результаты опросов свидетельствуют, что не все врачи дают такие рекомендации пациентам с ожирением. Подобная ситуация складывалась на протяжении длительного периода и обусловлена прежде всего тем, что врачи не располагают необходимыми инструментами.

В связи с актуальностью проблемы в НМИЦ эндокринологии (Москва, 26 июня 2017 г.) был организован мастер-класс для врачей-эндокринологов из разных регионов России. В рамках мастер-класса состоялись выступления организаторов и кураторов проекта, демонстрация информационных материалов и интерактивные практикумы. Участникам были представлены инструменты, с помощью которых можно добиться

долгосрочного снижения массы тела у пациентов с СД 2 типа: четко структурированная диета, план физических упражнений, групповая поведенческая психотерапия и диабетологическое обучение.

Указанное мероприятие стало следующим этапом в реализации программы «Жизнь легка», кардинально меняющей подход к ведению больных СД 2 типа. Программа, которая проводится НМИЦ эндокринологии совместно с компанией «Новартис Фарма» в течение двух лет, основывается на результатах мировых клинических исследований и новейших достижениях в области питания и управления массой тела.

В России программа «Жизнь легка» осуществляется в НМИЦ эндокринологии и клинике Казанского государственного медицинского университета. Программа обеспечивает мультидисциплинарный подход к изменению образа жизни пациентов – участие врачей разных направлений (эндокринологов, диетологов, психологов и специалистов по лечебной физкультуре), способствует созданию обучающего и поддерживающего пространства, где приобретаются навыки, необходимые для здорового снижения массы тела.

«Это первая клиническая программа снижения массы тела, разработанная специально для больных сахарным диабетом, – заявил Кришнан РАМАНАТАН, медицинский дирек-

тор «Новартис Фарма». – Такой подход дает долговременный результат в отношении снижения массы тела и эффективного контроля заболевания, как следствие, значительно улучшается качество жизни пациентов. Последнее входит в круг приоритетов нашей компании».

Как отметила заместитель директора НМИЦ эндокринологии по научной работе, директор Института диабета, член-корреспондент Российской академии наук, профессор, д.м.н. Марина Владимировна ШЕСТАКОВА, НМИЦ по праву считается новатором в сфере оказания профильной медицинской помощи и его участие в программе «Жизнь легка» это подтверждает.

Программа должна стать эффективным инструментом в работе коллег из регионов. Изменение образа жизни пациентов с СД 2 типа наряду с терапевтическим эффектом может способствовать снижению частоты госпитализаций и обращений за медицинской помощью.

Помимо пользы для самих пациентов подобный подход выгоден для государственной системы здравоохранения, ведь СД является одним из социально значимых заболеваний. Так, в Европе и США программы для диабетиков, нацеленные на достижение долгосрочных результатов, признаны экономически обоснованными и включены в страховку. 🌐

Источник: www.novartis.ru

¹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 3. С. 5–22.

Московская городская ассоциация эндокринологов
Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Общими усилиями и многофакторным
подходом в борьбе против диабета!



05 декабря

Здание Правительства Москвы,
Новый Арбат 36

МЕДЗНАНИЯ⁺

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

Реклама

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ
Российское общество акушеров-гинекологов
Российское общество по контрацепции



XX Научно-практическая конференция
**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ:
актуальные и дискуссионные вопросы**

29 ноября 2017

Москва, Новый Арбат, 36



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

Реклама



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

Эффективная гигиена полости рта у больных сахарным диабетом 2 типа

Л.С. Персин, Е.А. Картон, Е.И. Карамышева, М.С. Бардова

Адрес для переписки: Леонид Семенович Персин, leonidpersin@yandex.ru

Несмотря на то что на сегодняшний день изучено и разработано много методов профилактики пародонтопатий, они недостаточно эффективны. Это связано с тем, что помимо местных факторов развития пародонтопатий существуют и общие, среди которых выделяют различные эндокринные, психосоматические заболевания, ревматизм, туберкулез, гиповитаминозы, нарушение обмена веществ, стресс и др. В статье рассмотрена связь болезней пародонта и сахарного диабета.

Патологии полости рта при сахарном диабете многообразны и зачастую опережают его общеклинические симптомы. Основываясь на знании местных проявлений заболевания, стоматологи должны не только разработать план лечения исходя из его особенностей, но и назначить адаптированные гигиенические профилактические мероприятия.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гигиена полости рта, «Сахар STOP!»

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, обусловленное нарушением углеводного обмена. В настоящее время оно занимает третье место среди причин смерти после сердечно-

сосудистых и онкологических патологий. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, с 2005 по 2030 г. смертность от СД увеличится в два раза. Медико-социальная значимость СД также обусловлена тяжестью

его осложнений, как острых, так и поздних.

Острые осложнения заболевания представляют наибольшую угрозу для жизни пациентов. Нарушения обмена углеводов, жиров и белков при СД могут приводить к развитию коматозных состояний различных форм. Речь, в частности, идет о кетоацидотической, гиперосмолярной, лактоацидотической формах. Основные предшественники диабетической комы – ацидоз и дегидратация тканей.

Поздние осложнения развиваются в течение нескольких лет болезни. Опасность заключается в том, что они постепенно ухудшают состояние больного. К таковым относятся ангиопатия, ретинопатия, полинейропатия, синдром диабетической стопы.

Главная причина указанных выше нарушений – гипергликемия, которая приводит к повреждению кровеносных сосудов и нарушению функции разных тканей и органов [1].

У пациентов с СД нередко отмечаются воспалительные процессы в полости рта, которые коррели-



руют с длительностью и тяжестью заболевания.

Нарушение углеводного обмена и обмена гликозаминов вызывает гипоксию и микроангиопатию тканей пародонта, что приводит к трофическим изменениям в мягких тканях полости рта, снижению местного иммунитета и, как следствие, быстрому размножению микроорганизмов. Это способствует образованию обильного зубного налета и зубного камня, изменению микробиологического состава слюны и состояния твердых тканей зубов [2].

К характерным для СД патологическим изменениям в полости рта относятся:

- ✓ воспаление тканей пародонта, вызванное гипоксией и микроангиопатией тканей;
- ✓ обильный зубной налет и большое количество зубных камней, что обусловлено быстрым размножением микроорганизмов вследствие трофических расстройств в тканях полости рта;
- ✓ сниженный местный иммунитет и нарушенный метаболизм, которые негативно влияют на микробиологический состав слюны и состояние твердых тканей зубов.

Данные признаки позволяют выявить СД на ранних этапах [3] (рис. 1).

В 2015 г. на кафедре ортодонтии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова разработано гигиеническое профилактическое средство, адаптированное для ортодонтических пациентов и пациентов с СД 2 типа, – пенка «Сахар STOP!». Она содержит такие активные компоненты, как экстракты коры магнолии, фукуса пузырчатого, стевии, алантоин. Помимо активных компонентов в его состав входят вспомогательные вещества – ксилитол, поливинилпирролидон, гидрогенизированное касторовое масло, натрия лаурил саркозинат, цитрат натрия, трилон Б, натрия сахаринат.

Данное средство при попадании в полость рта обволакивает зубы



Рис. 1. Пациент с СД 2 типа, проходящий ортодонтическое лечение на несъемной аппаратуре

и благодаря дисперсным свойствам свободно проникает в труднодоступные для традиционных гигиенических средств места. Оно оказывает антибактериальное, антигрибковое, противовоспалительное и антиоксидантное воздействие. Кроме того, пенка «Сахар STOP!» обладает бактериостатическим эффектом в отношении микроорганизмов, вызывающих кариес.

Отличительная черта пенки «Сахар STOP!» – наличие в составе экстракта стевии. Стевия нормализует ферментные системы организма, что способствует нормализации обмена веществ, в том числе углеводного обмена [4].

Начиная с 2015 г. проведен ряд научных исследований влияния пенки «Сахар STOP!» на организм.

Изменение активности мальтазы

В 2016 г. проведено исследование эффективности пенки «Сахар

STOP!» на уровень глюкозы в полости рта у больных СД 2 типа. Результаты исследования показали, что средство значительно снижает количество глюкозы в составе смешанной слюны. Так, уровень глюкозы в среднем уменьшился в 7,9 раза.

В 2017 г. было принято решение исследовать влияние пенки «Сахар STOP!» на количество мальтозы в составе смешанной слюны у пациентов с СД.

Как известно, расщепление сложных углеводов пищи начинается в ротовой полости под действием ферментов слюны – альфа-амилазы и в небольшом количестве мальтазы. Амилаза расщепляет крахмал и гликоген, а мальтаза – мальтозу, которая в свою очередь расщепляется до молекул глюкозы (рис. 2). Из этого следует, что активность мальтазы напрямую влияет на количество мальтозы в слюне.

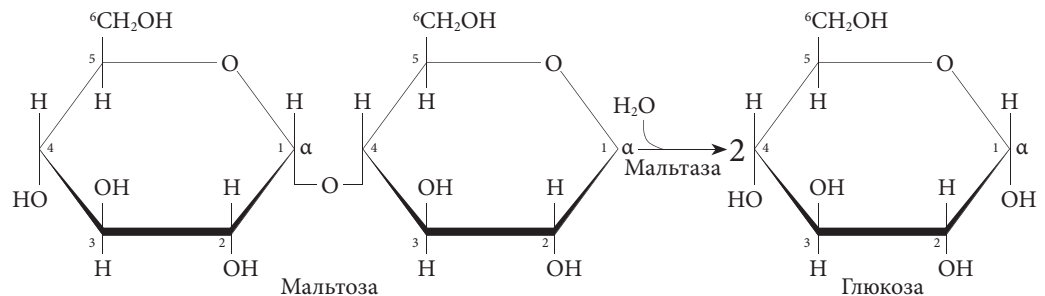


Рис. 2. Расщепление молекулы мальтозы до двух молекул глюкозы под влиянием мальтазы



Материал и методы

Чтобы проверить активность мальтазы в слюне, в химической лаборатории Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова предложили сравнить количество мальтозы и глюкозы в 150 мкл слюны, растворенной в 1350 мкл воды в микроцентрифужной пробирке типа Eppendorf на 1,5 мл.

Выбрано 12 пациентов с СД 2 типа, как с высокой гликемией натощак, так и с целевыми показателями. Их рандомизировали на две равные группы. Первая группа после приема пищи обрабатывала полость рта пенкой «Сахар STOP!», вторая – водой.

У всех пациентов осуществляли забор слюны. Для этого использовали индивидуальные эппендор-

фы. Процедуру повторяли через 30 и 90 минут с момента первого попадания пищи в ротовую полость.

Учитывали наличие и качество базовой терапии, длительность СД, возраст пациентов и уровень гликированного гемоглобина.

Полученные результаты сравнивали с исходными данными.

Использовали первичный метод статистической обработки данных с определением среднего арифметического значения.

Результаты

С учетом погрешностей в измерениях в первой группе количество глюкозы относительно мальтозы практически не изменилось, во второй – увеличилось в 2,5 раза (рис. 3).

Воздействие на бактериальную активность жидкости зубодесневой борозды

Целью исследования стала оценка влияния пенки «Сахар STOP!» на количество микробов, выделенных из зубодесневой борозды.

Материал и методы

Выбрано три больных СД 2 типа, как с высокой гликемией натощак, так и с целевыми показателями. У каждого обследуемого при помощи стерильных пинт была взята проба, которую затем поместили в пробирки с питательной средой. Сравнивали общее микробное число (ОМЧ) при посеве содержимого зубодесневой борозды в питательный бульон ВНИ и питательный бульон ВНИ с добавлением 10%-ного средства «Сахар STOP!». Исследователи учитывали наличие и качество базовой терапии, длительность СД, возраст пациентов и уровень гликированного гемоглобина.

Результаты

Для всех исследованных пациентов ОМЧ высевов содержимого зубодесневой борозды из питательного бульона ВНИ с добавлением 10%-ного средства «Сахар STOP!» оказалось меньше, чем из питательного бульона ВНИ, с учетом погрешности в 98 раз (табл. 1).

Влияние на бактериальную активность аэробных патогенов полости рта

В исследовании оценивали антибактериальную активность пенки «Сахар STOP!» в отношении аэробных патогенов.

Материал и методы

Выбрано три пациента с СД 2 типа, как с высокой гликемией натощак, так и с целевыми показателями. У каждого обследуемого при помощи стерильных пинт была взята проба, помещенная в чашки Петри с питательной средой.

В исследовании использовали эталонные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus parasanguinis*, *Streptococcus pyogenes* № 141 и 293.

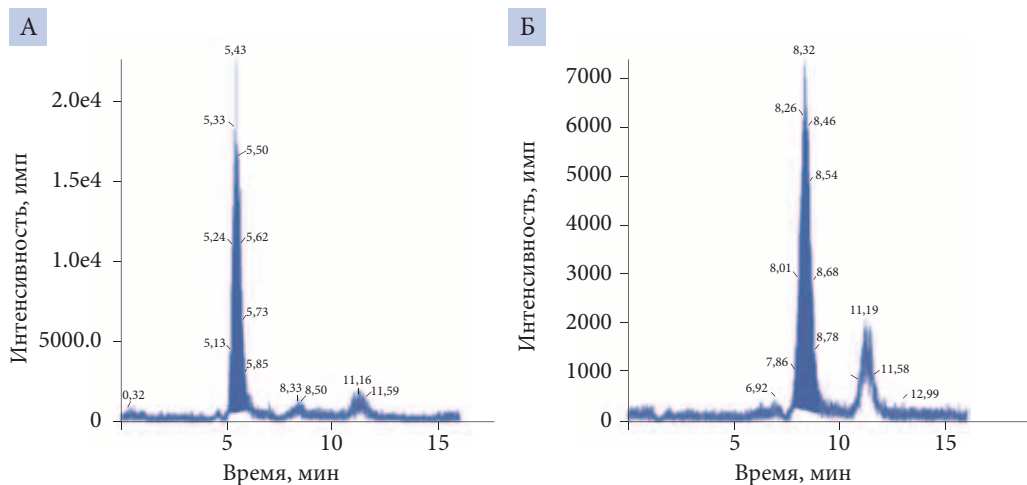


Рис. 3. Образец слюны одного из обследуемых через 30 минут после приема пищи при использовании пенки «Сахар STOP!» (А – глюкоза (№ 1 2' глюкоза, количество 179,0/119,0 Da, образец 22/26 GLC_MAL.wiff, участок: 3,47 + 005, расчетная высота 2,21 + 004 имп, RT: 5,43 мин), Б – мальтоза (№ 1 2' мальтоза, количество 341,0/161,0 Da, образец 22/26 GLC_MAL.wiff, участок: 1,87e + 005, расчетная высота 7,17e + 003 имп, RT: 8,32 мин))

Таблица 1. Влияние пенки «Сахар STOP!» на количество микробов, выделенных из зубодесневой борозды

ФИО	ОМЧ, КОЕ/мл			
	ВНИ		ВНИ + «Сахар STOP!»	
	Аэробные условия	Анаэробные условия	Аэробные условия	Анаэробные условия
Орловская В.Н.	$1,5 \times 10^6$	$8,1 \times 10^6$	$2,0 \times 10^5$	$2,2 \times 10^5$
Баранчук М.Г.	$2,2 \times 10^5$	$3,0 \times 10^5$	$7,2 \times 10^2$	$6,0 \times 10^2$
Петрова И.А.	$2,7 \times 10^5$	$3,5 \times 10^5$	$7,5 \times 10^5$	$2,7 \times 10^4$

САХАР-СТОП

Пенка «САХАР-СТОП!» – гигиеническое средство для полости рта, адаптированное для больных сахарным диабетом

Идеально подходит для очищения полости рта в течение дня, а также в ситуациях, когда невозможно использовать зубную пасту и щетку

«САХАР-СТОП»

- Способствует снижению уровня глюкозы в слюне
- Уменьшает ощущение сухости в полости рта
- Значительно улучшает гигиену полости рта
- Снижает риск развития кариеса
- Снижает риск воспалительных заболеваний полости рта:

- гингивита,
- пародонтита,
- стоматита



У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ!

Приобрести данный товар можно на официальном сайте doctorpersin.ru



Сравнивали воздействие на них пенки «Сахар STOP!», неразведенной и разведенной в 10 раз. Для оценки антибактериальной активности средства в отношении аэробных патогенов применяли общепринятую методику «Спот-тест» [5].

Учитывались наличие и качество базовой терапии, длительность СД, возраст пациентов и уровень гликированного гемоглобина.

Результаты

В области нанесения неразведенной пенки бактериальный рост *Streptococcus pyogenes* № 141 и 293 не зафиксирован. Бактериальный газон *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus parasanguinis*, на который нанесена профилактическая пенка без разведения, не отличался от бактериального газона в контроле (без пенки). Пенка, разведенная в 10 раз, не продемонстрировала антибактериальной активности в отношении исследуемых штаммов. Был сделан вывод: антибактериальной активностью обладает неразведенная пенка «Сахар STOP!» и только в отно-

Таблица 2. Активность пенки «Сахар STOP!» в отношении аэробных патогенов

Микроорганизм	Антибактериальная активность пенки «Сахар STOP!»	
	Неразведенной	Разведенной в 10 раз
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i> № 141	x	0
<i>Streptococcus pyogenes</i> № 293	x	0

Примечание. X – активна, 0 – неактивна.

шении *Streptococcus pyogenes* № 141 и 293 (табл. 2).

Заключение

Проведенные нами исследования свидетельствуют, что пенка «Сахар STOP!» оказывает непосредственное влияние на мальтазу, выступая в качестве ингибитора. Количество глюкозы, которая образуется в результате распада мальтозы, уменьшается, что благоприятно влияет на ткани пародонта и слизистую полости рта, особенно у пациентов, страдающих СД 2 типа. Применение пенки «Сахар STOP!» ассоциируется также со снижени-

ем количества микробов, взятых из зубодесневой борозды у пациентов с СД 2 типа, и аэробных патогенов (эталонных штаммов) *Streptococcus pyogenes* № 141 и 293 на бактериальном газоне.

Исходя из вышеперечисленного, можно сделать вывод, что пенка «Сахар STOP!» положительно влияет на ткани пародонта и слизистую оболочку полости рта за счет снижения риска воспалительных и дистрофических процессов, что особенно важно для больных СД. Данное средство можно использовать и в профилактических целях. ☼

Литература

- Северин Е.С. Биохимия. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
- Барер Г.М., Лемецкая Т.И. Болезни пародонта // Терапевтическая стоматология: в 3 ч. / под ред. Г.М. Барера. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Ч. 2. С. 30, 114, 173.
- Барер Г.М., Волков Е.А. Заболевания слизистой оболочки полости рта // Терапевтическая стоматология: в 3 ч. / под ред. Г.М. Барера. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. Ч. 3. С. 146.
- Озерова В.М. Стевия. Медовая трава против диабета. СПб.: Весь, 2005.
- Гольдфабр Н.И., Вердеревская Н.Н. Сборник задач по физике. М.: МИФИ, 1961.

Effective Oral Hygiene in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

L.S. Persin, Ye.A. Karton, Ye.I. Karamysheva, M.S. Bardova

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

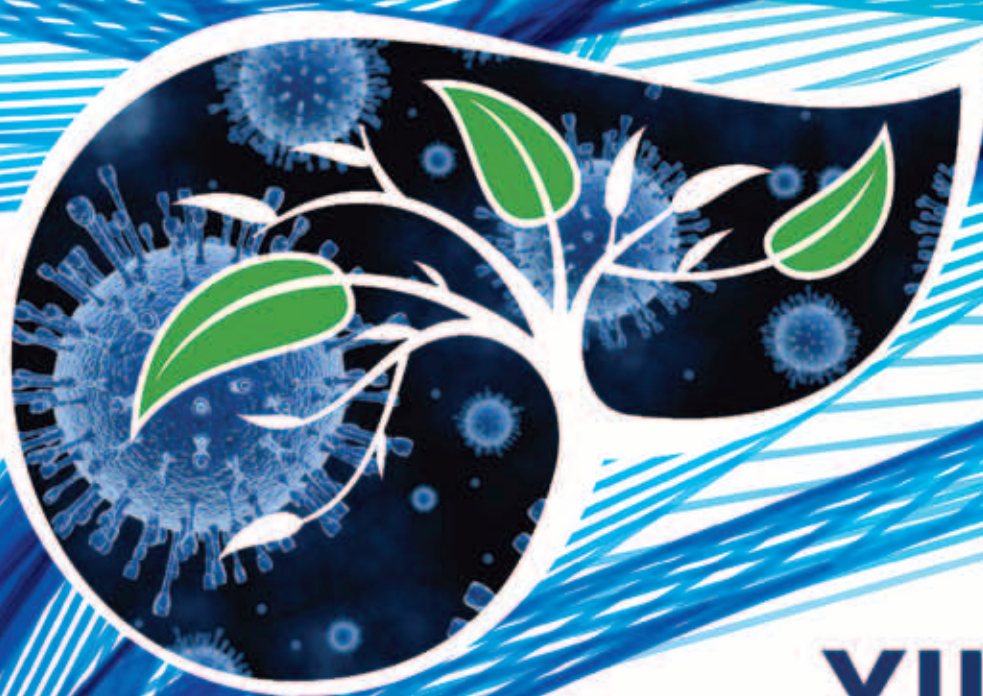
Contact person: Leonid Semyonovich Persin, leonidpersin@yandex.ru

Despite the fact that to date many methods of prevention of periodontal pathologies have been studied and developed, they are not effective. This is due to the fact that in addition to the local factors of their development as well general ones exist, among which there are endocrine and psychosomatic diseases, rheumatism, tuberculosis, vitamin deficiency, metabolic disorders, stress etc. In the article the connections between periodontal diseases and diabetes mellitus are discussed.

Oral cavity pathologies in diabetes are diverse and often go ahead of its clinical symptoms. Based on the knowledge of the disease local manifestations, dentists should not only develop a treatment plan based on its features, but as well to assign adapted hygienic and preventive measures.

Key words: diabetes mellitus type 2, oral hygiene, foam 'Sugar STOP!'

25 ноября
2017



XII **Ежегодная** **монотематическая** **конференция**

**«Хочу все знать
о вирусных гепатитах»**



РОПИГ Российское общество
по изучению печени

www.RSLS.ru

Реклама



¹ Городская
клиническая больница
№ 4, Москва

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

Терапия off label декомпенсированного сахарного диабета 2 типа у пациентки с хронической сердечной и почечной недостаточностью

С.В. Какорин¹, И.А. Аверкова², А.М. Мкртумян²

Адрес для переписки: Сергей Валентинович Какорин, kakorin-s@yandex.ru

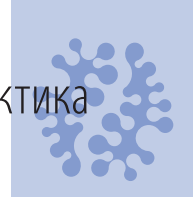
Клинический опыт свидетельствует, что у эндокринологов и кардиологов нет единого представления о тактике ведения больных сахарным диабетом 2 типа с кардиальными осложнениями. В статье на конкретном примере рассмотрен подход к лечению пациентки с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа (гиперинсулинизм), страдающей хронической сердечной недостаточностью четвертого функционального класса, хронической болезнью почек четвертой стадии с постинфарктным кардиосклерозом, постоянной формой фибрилляции предсердий, нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу, ожирением третьей степени. Описан алгоритм подбора терапии для каждой нозологической формы, включая сахароснижающую терапию off label, при которой ожидаемый благоприятный прогноз и качество жизни выше, чем при продолжении применения инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, терапия off label, инсулин, инсулинорезистентность, метформин, лактатацидоз

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа признан одним из факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1].

В патогенезе коронарной обструкции у пациентов с СД 2 типа ведущая роль принадлежит диабетической макроангиопатии, которая характеризуется агрессивным течением атеросклероза коронарных артерий [2]. При проведении коронароангиографии у больных часто выявляется многосудистое диффузное поражение коронарных артерий проксимального и дистального типов [3]. Патология коронарных артерий сочетается со специфическим поражением миокарда – диабетической кардиомиопатией. Последняя приводит к снижению сокра-



тительной способности миокарда и развитию ХСН [2, 3]. Смертность среди больных ХСН третьего и четвертого функциональных классов по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [4] сопоставима со смертностью среди пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями [5]. Диабетическая кардиомиопатия – поражение миокарда, характеризующееся диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и развивающееся без четкой связи с артериальной гипертензией (АГ) и/или ИБС [6]. Установлено, что диастолическая дисфункция ЛЖ вызвана гипертрофией кардиомиоцитов и фиброзом миокарда. На клеточном уровне при образовании сократительного белка миокарда обнаруживаются дефекты в системе трансмембранного переноса кальция, а также в метаболизме жирных кислот [6]. Основными факторами риска развития указанных выше патологий считаются инсулинорезистентность (ИР) и гипергликемия. При гипергликемии повышаются уровни всех предшествующих промежуточных продуктов гликолиза. Как следствие, запускаются альтернативные пути окисления глюкозы: глицеральдегид-3-фосфат, глицерол и метилглиоксаль поступают в пути протеинкиназы С и конечных продуктов гликирования, фруктозо-6-фосфат – в гексозаминовый, глюкоза – в полиоловый пути. Патологические пути утилизации глюкозы и ее метаболитов приводят к развитию осложнений СД: поражению сосудистой стенки (ангиопатия) и нервной ткани (нейропатия) [7]. При плохой компенсации сахарного диабета и длительном его течении развиваются диабетическая макро- и микроангиопатия, диабетическая автономная кардионейропатия (ДАКН), нейропатия, ретинопатия, нефропатия, ассоциирующиеся с высокой инвалидизацией и смертностью [1, 2].

Сокращение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связывают с применением препаратов, влияющих на все звенья патогенеза СД 2 типа и ИБС. Целью фармакотерапии являются снижение резистентности к инсулину, достижение целевых уровней гликемии, холестерина и липопротеинов в плазме крови, артериального давления (АД) [1, 8, 9].

При выборе препаратов необходимо учитывать наличие хронической болезни почек (ХБП) и ХСН, а также ожидаемые эффекты взаимодействия лекарственных средств [10].

Для профилактики ИБС всем пациентам с СД 2 типа показаны статины (вне зависимости от исходного уровня холестерина), дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [8, 9]. Несмотря на наличие рекомендаций по оказанию медицинской помощи больным СД 2 типа, клинический опыт свидетельствует, что у эндокринологов и кардиологов нет единого подхода к тактике лечения таких пациентов. В связи с этим хотим представить опыт успешного ведения пациентки с СД 2 типа и кардиальными осложнениями.

Разбор клинического случая

В мировой практике получила распространение терапия off label. Согласно определению Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов – агентства Министерства здравоохранения и социальных служб США под таковой следует понимать применение препарата по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции (например, возрастной группы) или по иным параметрам, не упомянутым в утвержденной инструкции [11].

Рассмотрим на конкретном примере назначение лекарственного средства off label.

Больная Я., 63 года, проходила лечение в городской клини-

ческой больнице № 4 г. Москвы в 2016 г.

Из анамнеза: пациентка страдает АГ более 30 лет (привычное значение АД – 130/80 мм рт. ст., максимальное – 225/120 мм рт. ст.). Прием антигипертензивных препаратов проводился нерегулярно, в зависимости от самочувствия.

Отягощенная наследственность в отношении СД 2 типа по отцовской линии. В 49 лет (2002 г.) манифестация СД 2 типа. Назначена терапия немикронизированным глибенкламидом (производное сульфонилмочевины (СМ)). Препараты данной группы не влияют на ИР. Их действие направлено на стимулирование бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, усиление инкреции инсулина, восстановление чувствительности бета-клеток к глюкозе, усиление действия инсулина (эндогенного и экзогенного) через увеличение числа рецепторов к инсулину.

Контроль глюкозы в крови осуществлялся нерегулярно.

В 2011 г. перенесла острый инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST.

В январе и августе 2012 г. – нарушение мозгового кровообращения (НМК) по геморрагическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии с развитием правостороннего гемипареза. Пациентке при первой госпитализации по поводу НМК назначена согласно рекомендациям [8, 9] монотерапия инсулином и рекомендован регулярный прием антигипертензивных препаратов.

С августа 2012 г. – снижение физической активности, повышение утомляемости, увеличение массы тела.

С 2012 по 2015 г. неоднократно лечилась стационарно и выписывалась с рекомендациями продолжить монотерапию инсулином.

В 2014 г. диагностировано нарушение сердечного ритма в виде постоянной формы фибрилляции предсердий.

В 2015 г. больная дважды госпитализировалась в эндокрино-



логические отделения стационаров г. Москвы для коррекции уровня глюкозы в крови и подбора оптимальной сахароснижающей терапии.

На основании выписных эпикризов гликированный гемоглобин (HbA1c) составлял 13,1% (для пожилых пациентов с тяжелыми осложнениями и сопутствующими заболеваниями целевой уровень $\leq 7,5\%$) [8]. Назначен инсулин 108 МЕ/сут: Левемир 34 МЕ два раза в день, Актрапид 20 МЕ перед завтраком, 10 МЕ перед обедом и 10 МЕ перед ужином.

В августе 2015 г. уровень инсулина составлял 240 мкЕд/мл, что превышало верхнюю границу нормы (2,6–24,9 мкЕд/мл) почти в десять раз.

Несмотря на строгое соблюдение диеты и увеличение доз инсулина, гликемия оставалась высокой. При самоконтроле в амбулаторных условиях абсолютные значения гликемии натощак – 15 ммоль/л, постпрандиальной – 25 ммоль/л. Из-за ХБП четвертой стадии монотерапия инсулином была продолжена.

В выписном эпикризе от 2015 г. зафиксированы данные абдоминального ожирения по типу «яблоко», индекс массы тела 41,2 кг/м², поставлен диагноз «ожирение третьей степени». Причина – гиперинсулинизм.

В июле 2015 г. скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентки составила 29 мл/мин/1,73 м². С позиций доказательной медицины и исходя из патогенеза нарушений углеводного обмена целесообразность интенсификации лечения больных СД 2 типа путем увеличения дозы инсулина в отношении эффективности и безопасности не подтверждена. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о развитии серьезных нежелательных явлений в результате применения высоких доз инсулина [12]. При этом отмечена прямая зависимость между уровнем смертности и суточной дозой инсулина: чем выше доза, тем выше смертность [13].

Анализ данных регистра Великобритании (85 000 больных СД 2 типа) показал, что смертность от рака среди получавших инсулинотерапию была выше на 40%, сердечно-сосудистые события на фоне применения инсулина происходили в 3,36 раза чаще, чем на фоне применения инсулина в комбинации с метформином [14].

Согласно гравитационной концепции высокие дозы сахароснижающих препаратов с проэнергетическим эффектом, таких как инсулин и производные СМ, неизбежно увеличивают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых и онкологических патологий [15, 16]. Поэтому инсулинотерапия должна назначаться в физиологических дозах – не более 0,6 ЕД/кг массы тела в сутки, у больных морбидным ожирением длительная инсулинотерапия недопустима [15].

При уровне HbA1c 13,1% требуется перевод больного на комбинированную терапию инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами, влияющими на ИР [8, 9, 17], однако в данном случае этого сделано не было.

Поскольку прогрессирование диабетической макро- и микроангиопатии, как правило, связывают с ИР, следует рассмотреть возможность назначения препаратов, влияющих на ИР, в частности метформина. Он потенцирует чувствительность периферических тканей к инсулину и особенно эффективен при ИР [17].

Биодоступность метформина достигает 50–60%, большая часть всасывается в тонкой кишке. Выводится препарат почками. В плазме крови метформин не связывается с белками-транспортерами. Терапевтическая концентрация препарата в крови составляет до 2 мг/мл.

При назначении высоких доз метформина, когда его содержание в крови достигает 4 мг/мл и выше, может развиваться лактацидоз – метаболический

ацидоз с большой анионной разницей (≥ 10 ммоль/л) и уровнем молочной кислоты в крови > 4 ммоль/л [8, 18]. Смертность в результате данного осложнения превышает 50%.

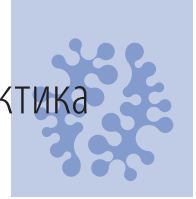
Накопление лактата происходит вследствие торможения окислительных реакций в митохондриях, преимущественно в гепатоцитах. В биохимическом анализе крови отмечается активностью лактата-аниона $> 4,0$ ммоль/л, гипергликемия или нормогликемия, повышенный креатинин, гиперкалиемия, декомпенсированный метаболический ацидоз: рН $< 7,3$, уровень бикарбоната в сыворотке ≤ 18 ммоль/л (норма 24,0–28,0 ммоль/л), анионная разница ≥ 10 –15 ммоль/л (с коррекцией на гипоальбуминемию) [8]. Для клинической картины характерны миалгии, не купирующиеся анальгетиками, боли в сердце, не снимаемые антиангинальными средствами, животе, головные боли, тошнота, рвота, слабость, адинамия, артериальная гипотония, тахикардия, одышка. При тяжелой форме лактатацидоза – нарушение сознания (от сонливости до комы), дыхание Куссмауля.

Факторами риска лактатацидоза считаются сниженная СКФ (менее 30–60 мл/мин/1,73 м²), печеночная недостаточность вследствие цирроза печени, гипоксические состояния при ХСН, обезвоживание, дыхательная недостаточность. Вклад каждого фактора в развитие указанного состояния оценить сложно [19], поэтому в клинической практике они, как правило, суммируются.

Пациентам необходима экстренная коррекция кислотно-щелочного баланса крови путем введения растворов буферов. Расчет необходимого натрия гидрокарбоната производится по формуле [20]:

Количество вещества = $BE \times M \times 0,3$, где BE – дефицит оснований в ммоль/л;

M – масса тела в кг.



Проведенные в XX в. исследования влияния метформина на активность лактата в плазме крови у здоровых лиц свидетельствуют о его повышении до 2 ммоль/л [21], критическая концентрация составляет 4 ммоль/л [8].

По данным опубликованного в 2016 г. обзора [18], частота развития лактатацидоза составляет менее 1 : 10000. Переоценка его риска врачами ограничивает назначение метформина и других препаратов, влияющих на ИР. Однако за последние пять лет описаны единичные случаи лактатацидоза при печеночной недостаточности [19]. Сообщений о развитии лактатацидоза на фоне приема метформина в доступной нам литературе не встречалось.

Доля пациентов, принимавших метформин off label при наличии одного или двух противопоказаний, 15 лет назад достигала практически 25% [22, 23]. Метформин можно назначать при СКФ 45–60 мл/мин/1,73 м² [8]. С большой осторожностью – при СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м² [24] при ежедневном контроле клиренса креатинина и клинических признаков лактатацидоза в момент нахождения в стационаре. Последнее важно, поскольку специфические предвестники лактатацидоза не установлены [25].

Для больных СД 2 типа имеет большое значение профиль сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов. Результаты 115 исследований длительностью от шести месяцев и более продемонстрировали, что риск смертельных исходов на фоне терапии производными СМ увеличивался в 1,22 раза, отношение рисков НМК (по ишемическому и геморрагическому типу) составило 1,28 (по сравнению с инсулином, метформином, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4)) [26].

У пациентов с ХСН монотерапия инсулином ассоциировалась с 1,25-кратным увеличением совокупного риска сердечно-сосудистых событий (острый ИМ, НМК, жизнеугрожающие нарушения

сердечного ритма) и смерти [27]. Данные о риске смерти при назначении препаратов СМ были противоречивы. Применение метформина сокращало совокупный риск в 0,86 раза и не влияло на прогрессирование ХСН.

Таким образом, риск развития НМК у больных СД 2 типа на фоне терапии производными СМ выше. Однако утверждать, что развитие острого ИМ и НМК у больной Я. было следствием приема немикронизированного глибенкламида, ошибочно. В то же время с позиции гравитационной концепции производные СМ являются проэнергетическими препаратами, и на фоне их применения следует ожидать повышения заболеваемости от сердечно-сосудистых причин по сравнению с лекарственными средствами, оказывающими влияние на ИР.

Частота эпизодов острой сердечной недостаточности может возрастать при декомпенсации СД 2 типа, то есть при уровне глюкозы в крови более 11 ммоль/л [27]. С января 2016 г. состояние больной Я. ухудшилось. Из-за декомпенсированного СД прогрессировала ХСН. При незначительной физической нагрузке появлялась одышка. Вечером отмечались отеки голеней. За месяц до госпитализации усилилась одышка, увеличилась площадь отеков – ноги до нижней трети бедер, подкожная клетчатка живота.

За три дня до госпитализации состояние пациентки резко ухудшилось. Одышка появлялась даже при незначительной нагрузке, усиливалась в горизонтальном положении. Больная занимала вынужденное положение и спала в кресле.

В связи с прогрессирующей одышкой, переходящей в удушье, пациентка госпитализирована в отделение кардиореанимации городской клинической больницы № 4.

Состояние при поступлении. Состояние характеризовалось как тяжелое. Положение ортопноэ. Кожные покровы влажные, частота дыхательных движений –

36 в минуту, выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы в легких. В нижних отделах легких от уровня пятого ребра по среднеключичной линии дыхание не выслушивалось.

Ритм сердца неправильный, частота сокращений – 128 в минуту, АД – 150/90 мм рт. ст.

Язык влажный, чистый.

Живот увеличен в объеме из-за подкожной жировой клетчатки, напряжен вследствие асциты, при пальпации болезненный в эпигастрии.

Перкуторно граница печени ниже края реберной дуги на 15 см, пальпаторно печень не определялась. Массивные отеки голеней и бедер, подкожной клетчатки живота – до грудины.

Окружность бедер – 138 см, живота – 154 см, индекс массы тела – 43,0 кг/м². Клинический анализ крови: гемоглобин – 101 г/л, эритроциты – $3,7 \times 10^9$ /л, лейкоциты – $20,5 \times 10^9$ /л (нейтрофилы 69,1%, лимфоциты 23,1%, моноциты 4,9%), тромбоциты – 351×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 58 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза – 23,2 ммоль/л, холестерин – 4,1 ммоль/л, мочевая кислота – 513 мкмоль/л, мочевины – 32 ммоль/л, креатинин – 209 мкмоль/л, СКФ (СКД-ЕП) – 21 мл/мин/1,73 м², аспартатаминотрансфераза – 35 ЕД/л, аланинаминотрансфераза – 51 ЕД/л, лактатдегидрогеназа – 297 ЕД/л, креатинфосфокиназа – 197 ЕД/л, общий белок – 79 г/л, калий – 5,8 ммоль/л, адренокортикотропный гормон – 2,6 пг/мл, кортизол – 11,59 пг/мл, С-пептид – 2,68 нг/мл, инсулин – 186,7 мкЕд/мл, HbA1c – 13,4%, тиреотропный гормон – 1,42 мкЕд/мл, свободный тироксин – 1,82 пг/мл, свободный трийодтиронин – 2,8 пг/мл, антитела к тиреопероксидазе – 6,2 МЕ/мл. Уровень NTproBNP – 1870 пг/мл. Гликемический профиль: 04:00 – 12,5 ммоль/л, 09:00 – 14,8, 13:00 – 19,0, 17:00 – 18,0, 22:00 – 15,0 ммоль/л.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачность полная,

эндокринология



плотность – 1,030 г/см³, реакция кислая, белок – 0,24 г/л, глюкоза – 4 г/дл, кетоновые тела отсутствуют, лейкоцитов в поле зрения – 40–60, эритроцитов в поле зрения – 20–30, бактерии отсутствуют.

Коагулограмма: международное нормализованное отношение – 1,3, активированное частичное тромбопластиновое время – 64,8. Рентгенография органов грудной клетки: признаки легочной гипертензии, увеличение сердца влево, двусторонний гидроторакс с уровнем жидкости от пятого ребра, двусторонняя пневмония.

Электрокардиография: фибрилляция предсердий, частота сердечных сокращений – 154 в минуту, депрессия ST V3–V6 до 2 мм.

Эхокардиография: аорта – размер 3,1 см, стенки кальцинированы. Створки аортального клапана уплотнены. Раскрытие 1,9 см. Левое предсердие – размер 5,2 см. Створки митрального клапана уплотнены, противофаза есть. Левый желудочек – конечный систолический размер – 4,3 см, конечный диастолический размер – 5,4 см, толщина межжелудочковой перегородки в диастолу – 1,3 см, толщина задней стенки в диастолу – 1,3 см, фракция выброса – 41%, систолическое давление в легочной артерии – 53 мм рт. ст. Правый желудочек – конечный систолический размер – 3,9 см. Зоны гипо- и акинезии не выявлены.

Допплер-эхокардиография: аортальный клапан +, митральный ++, трикуспидальный ++, клапан легочной артерии +.

Заключение: атеросклероз аорты, створок аортального и митрального клапанов, снижение глобальной сократимости ЛЖ, дилатация всех камер сердца, легочная гипертензия.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: гепатомегалия, холецистолитиаз, диффузные изменения поджелудочной железы, кисты левой почки (1,8 × 2,2 см).

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий – сте-

нозирующий атеросклероз (25–31%) магистральных артерий головы.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей – визуализированные вены проходимы.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы – при цветном доплеровском картировании: кровоснабжение паренхимы в норме. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Объем щитовидной железы – 14,7 см³. Диффузное увеличение щитовидной железы. Жидкостные образования – кисты 0,7 × 0,9 см.

Терапия. В первые двое суток зафиксированы высокие значения гликемии – 23–32 ммоль/л, что потребовало продолжения инсулинотерапии в суточной дозе 108–120 МЕ под контролем глюкозы в крови каждые три часа.

После купирования острой сердечной недостаточности больная переведена в кардиологическое отделение, где лечение было продолжено на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХСН [4]: ривароксабан, бисопролол, фуросемид, индапамид, аторвастатин. Респираторные фторхинолоны (офлоксацин) внутривенно для лечения пневмонии. Ингибиторы АПФ, БРА, дабигатран и спиронолактон не назначались по причине СКФ 21 мл/мин/1,73 м² и гиперкалиемии 5,8 ммоль/л. Антигипергликемическая терапия: Протафан 38 МЕ два раза в сутки, Актрапид 10 МЕ три раза в сутки, так как при меньших дозах у больной гликемия превышала 11–12 ммоль/л.

Принимая во внимание уровень инсулина в 2015 г. – 240 мкЕд/мл (норма 2,6–24,9 мкЕд/мл), при поступлении в городскую клиническую больницу № 4 – 186,7 мкЕд/мл и HbA1c 13,4%, обсуждался вопрос о возможности назначения препаратов, влияющих на ИР. Поскольку риск развития лактатацидоза был высоким (СКФ 21 мл/мин/1,73 м²) и у больной была ХСН четвертого функцио-

нального класса по NYHA, принято решение воздержаться от их назначения до компенсации ХСН на уровне второго функционального класса, подтверждаемого снижением NTproBNP менее 125 пг/мл [4].

В дальнейшем коллегиальным решением консилиума и с письменного согласия пациентки был назначен метформин в дозе 500 мг два раза в сутки (максимальная суточная доза составляет 3000 мг/сут) под ежедневным лабораторным контролем креатинина, бикарбоната сыворотки и клинических признаков лактатацидоза.

Результаты лечения. На фоне комбинированной терапии суточная доза инсулина снизилась с 108 до 58 МЕ (Протафан 20 МЕ два раза в день, Актрапид 6 МЕ три раза в день). Гликемия натощак и постпрандиальная составили 7,5 и 11,0 ммоль/л соответственно, уровень креатинина в крови снизился до 149 мкмоль/л (СКФ – 31 мл/мин/1,73 м²), инсулина – до 24,1 мкЕд/мл.

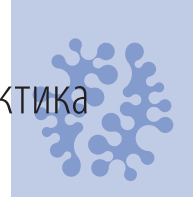
Симптомы ХСН регрессировали до второго функционального класса NYHA. Дыхание характеризовалось как жесткое, проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались, частота дыхательных движений – 18 в минуту. Частота сердечных сокращений – 88 в минуту. АД – 120/70 мм рт. ст. Границы печени были в пределах правой реберной дуги.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 109 г/л, эритроциты – $3,7 \times 10^9$ /л, лейкоциты – $8,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 325×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 40 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 8,4 ммоль/л, холестерин – 4,7 ммоль/л, креатинин – 149 мкмоль/л, СКФ (СКД-ЕП) – 31 мл/мин/1,73 м², калий – 5,1 ммоль/л.

Гликемический профиль: 04:00 – 6,3 ммоль/л, 09:00 – 7,5, 13:00 – 9,8, 17:00 – 8,8, 22:00 – 7,9 ммоль/л.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачность полная, плотность – 1,020 г/см³, реакция



кислая, белок – 0,099 г/л, глюкоза и кетоновые тела отсутствуют, лейкоцитов в поле зрения – 2–3, эритроциты и бактерии в поле зрения отсутствуют.

Обоснование выбора препаратов. В рассмотренном клиническом случае имеет место классический вариант течения заболевания: медленно прогрессирующая гипергликемия без кетоацидоза на фоне ожирения, высокий уровень инсулина, снижение чувствительности к инсулину.

Зон нарушения локальной сократительной способности миокарда не выявлено, поэтому развитие ХСН со снижением фракции выброса до 41% и уровнем NTproBNP 1870 пг/мл обусловлено комбинацией факторов. Речь, в частности, идет об атеросклерозе коронарных артерий, диабетической микроангиопатии и кардиомиопатии, диабетической автономной кардионейропатии, фиброзе миокарда и метаболической ишемии, прогрессирующих вследствие декомпенсации СД 2 типа, артериальной гипертензии, тахисистолической форме фибрилляции предсердий с частотой сердечных сокращений более 100 в минуту.

Известно, что пациенты с СД 2 типа и ХБП подвержены высокому риску развития ССЗ [8, 28]. На фоне декомпенсации заболевания в течение года прогрессировала диабетическая нефропатия – снижение СКФ (СКД-ЕРІ) с 29 до 21 мл/мин/1,73 м². Это стало основанием отказаться от назначения ингибиторов АПФ или БРА, необходимых для лечения ХСН.

Уровень калия в сыворотке крови 5,8 ммоль/л – противопоказание для применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

Значительное ухудшение качества жизни пациентки отмечено в августе 2012 г. после повторного НМК по геморрагическому типу, развития которого можно было избежать при регулярном приеме антигипертензивных препаратов и контроле АД.

Наличие постоянной формы фибрилляции предсердий определило максимальный, соответственно возрасту, риск кардиоэмболического НМК и тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂-DS₂-VASc [29] – семь баллов.

Больная нуждалась в терапии антикоагулянтами. Выделить лидера по эффективности и безопасности среди ривароксабана, дабигатрана и апиксабана на сегодняшний день невозможно из-за отсутствия рандомизированных сравнительных исследований их действия и частоты развития геморрагических осложнений [30].

Противопоказанием к применению дабигатрана у больной Я. послужила СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м².

Опубликованный в 2015 г. субанализ эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с СД 2 типа и неклапанной фибрилляцией предсердий подтверждал целесообразность его применения в указанной популяции [31]. При выборе сахароснижающей терапии для больной Я. необходимо было учитывать пожилой возраст, наличие ожирения, ХСН и ХБП, отягощенный кардиологический и неврологический анамнез.

В настоящее время аспекты сердечно-сосудистой безопасности являются приоритетными при выборе индивидуальной тактики ведения пациента с СД 2 типа. Можно предполагать отсутствие увеличения риска ССЗ у больных СД 2 типа при использовании препаратов инкретинового ряда.

Влияние препаратов инкретинового ряда на снижение сердечно-сосудистого риска подтверждено результатами международных многоцентровых исследований: саксаглиптина (ДПП-4) – SAVOR [32], ситаглиптина (ДПП-4) – TECOS [33], глосаглиптина (первый отечественный ингибитор ДПП-4) [34], ликсисенатида (агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1)) – ELIXA [35].

Для снижения количества сердечно-сосудистых событий и смертей следует отдавать предпочтение препаратам с подтвержденными преимуществами в отношении профилактики ССЗ. Снижение сердечно-сосудистого риска при применении лираглутида (ГПП-1) и эмпаглифлозина (ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) обусловлено уменьшением макроальбуминурии, АД, HbA_{1c}, массы тела [28]. Согласно результатам исследований оба препарата оказывают нефропротективное воздействие (эмпаглифлозин – исследование EMPA-REG Outcome [36], лираглутид – исследование LEADER [37]). Однако пациенты с СКФ менее 30–45 мл/мин/1,73 м² в исследовании не включались, поэтому назначение этих препаратов при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² в настоящее время противопоказано.

Исключение составляют ингибиторы ДПП-4. Их можно назначать при СКФ менее 29 мл/мин/1,73 м² [8].

Комбинация инсулина и ПССП, влияющих на ИР, признана рациональной с точки зрения снижения смертности у пациентов с СД 2 типа и ИБС.

Установлено, что метформин не только не связан с риском прогрессирования ХСН, но и не приводит к увеличению общей смертности и риска смерти вследствие сердечно-сосудистых событий [25]. Однако при рассмотрении возможности его назначения следует учитывать значения СКФ. Поэтому больным показана нормализация функции почек (диуретическая терапия с контролем СКФ и водно-электролитного баланса).

При низкой СКФ концентрация метформина в крови увеличивается и необходимо уменьшать дозу в несколько раз.

Если накопление лактата происходит из-за торможения окислительных реакций в митохондриях (главным образом в гепатоцитах), при печеночной



недостаточности, гипоксических состояниях, ХСН третьего-четвертого функциональных классов (NYHA), обезвоживании, дыхательной недостаточности, метформин также назначать нельзя.

Пациентке Я. метформин был противопоказан по причине ХБП четвертой стадии и ХСН четвертого функционального класса (NYHA).

После компенсации ХСН до второго функционального класса (NYHA) и снижения NTproBNP до 125 пг/мл риск развития лактатацидоза снизился. Поэтому было принято решение о назначении метформина в дозе 500 мг два раза в сутки под ежедневным контролем уровня креатинина, бикарбоната в сыворотке крови

и клинических признаков лактатацидоза.

Доказательством верно принятого решения стали результаты лечения, подтвержденные данными лабораторных исследований и улучшением качества жизни больной. Так, в течение десяти дней удалось снизить дозу инсулина. Гликемия натощак и постпрандиальная составили 7,5 и 11,0 ммоль/л, уровень инсулина в крови снизился до верхней границы нормы – 24,1 мкЕд/мл. Результаты лечения продемонстрировали эффективность метформина в отношении ИР. Креатинин уменьшился до 149 мкмоль/л (СКФ 31 мл/мин/1,73 м²), калий – до 5,1 ммоль/л, что позволило назначить ингибиторы АПФ

(БРА) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, необходимые для лечения ХСН.

Заключение

На фоне комбинированной терапии инсулином и метформином качество жизни и ожидаемый прогноз пациентки значительно улучшились. Таких результатов нельзя было достичь при продолжении монотерапии инсулином. ❁

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Информация о финансировании.

Исследование выполнено на собственные средства авторов.

Информация о вкладе каждого автора. Авторы внесли равный вклад в выполнение исследования.

Литература

1. Трегубенко Е.В., Климкин А.С. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа // Трудный пациент. 2015. Т. 13. № 7. С. 26–29.
2. Эндокринология. Российские клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
3. Голухова Е.З., Кузнецова Е.В. Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: обзор современных технологий // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 5. С. 406–413.
4. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017. № 1 (141). С. 7–81 // dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
5. MacDonald M.R., Petrie M.C., Varyani F. et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. № 11. P. 1377–1385.
6. Дранкина О.М., Гегенава Б.Б. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 9. № 1. С. 62–65.
7. Подачина С.В. От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти // Эффективная фармакотерапия. 2012. Эндокринология. № 1. С. 48–52.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. М., 2017.
9. Authors/Task Force Members, Ryden L., Grant P.J. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 39. P. 3035–3087.
10. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. Учебное пособие для системы последилового и дополнительного медицинского и фармацевтического образования / под ред. Э.Э. Звартау. 2-е изд., перераб. и доп. Т. 1 и 2. М.: Бином, СПб.: Диалект, 2007–2008.
11. 'Off-Label' and Investigational Use Of Marketed Drugs, Biologics, and Medical Devices – Information Sheet // www.fda.gov/Regulatory-Information/Guidances/ucm126486.htm.
12. Levit S., Giveon S., Филиппов Ю.И. и др. Стратегии лечения сахарного диабета 2 типа: почему мы не видим «слона в посудной лавке»? // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 4. P. 341–349.
13. Gamble J.M., Simpson S.H., Eurich D.T. et al. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study // Diabetes Obes. Metab. 2010. Vol. 12. № 1. P. 47–53.
14. Currie C.J., Poole C.D., Evans M. et al. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. № 2. P. 668–677.
15. Nainggolan L. ORIGIN: No Increase in Cancer with Insulin in Dysglycemia // www.medscape.com/viewarticle/806904.
16. Holden S.E., Currie C.J. Mortality risk with sulphonylureas compared to metformin // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 10. P. 885–890.
17. Аметов А.С., Прудникова М.А. Место новых классов сахароснижающих препаратов в современных алгоритмах управления сахарным диабетом 2 типа // www.lsgeotar.ru/mesto-novikh-klassov-sakharosnizhayushikh-preparatov.html.

метформин



Сиофор

500 мг · 850 мг · 1000 мг



В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет¹

Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии^{1*}

Благоприятно воздействует на липидный обмен¹



КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА¹

1. Инструкции по медицинскому применению препарата Сиофор®500 №ПН013673/01-191015, препарата Сиофор®850 №ПН013674/01-211015 и препарата Сиофор®1000 № ЛС-002180-130412
2. Russian Pharma Awards 2014 (За достижения в области фармации) 1-ое место в номинации «Препарат выбора при сахарном диабете 2 типа»^{*} В монотерапии

Краткая информация по медицинскому применению

Торговое название: Сиофор®. **Международное непатентованное название:** метформин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для контроля концентрации глюкозы в плазме крови. У взрослых препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином. У детей старше 10 лет препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в комбинации с инсулином. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или вспомогательным компонентам препарата, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, почечная недостаточность или нарушение почечной функции (клиренс креатинина < 60 мл/мин); печеночная недостаточность; период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгеновских исследований с введением йодсодержащих контрастных веществ; период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения хирургических вмешательств; острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек, например, дегидратация, тяжелое инфекционное заболевание; внутрисосудистое введение йодсодержащего контрастного вещества; острые или хронические заболевания, способные вызвать лактозную кислоту, например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок, печеночная недостаточность, лактоацидоз (в том числе, в анамнезе); беременность; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет. **С осторожностью применять:** в период грудного вскармливания; в детском возрасте от 10 до 12 лет и у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 500 мг 1-2 раза в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 1500-2000 мг. Максимальная доза составляет 3000 мг в сутки в 3 приема. Препарат Сиофор® можно комбинировать с инсулином для улучшения гликемического контроля. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек. Стандартная начальная доза для детей в возрасте 10-18 лет составляет 500 мг 1 раз в сутки во время или после еды. Максимальная доза для детей составляет 2000 мг в сутки в 2-3 приема. **Побочное действие.** Со стороны нервной системы: нарушение вкуса. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита, металлический привкус во рту. Со стороны кожных покровов: кожные реакции, например, гиперемия, зуд, крапивница. Со стороны обмена веществ: лактоацидоз (требует прекращения лечения). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Одновременное применение не рекомендуется с алкоголем и этанолсодержащими препаратами (особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности). **Условия отпуска:** по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препарата Сиофор®500 №ПН013673/01-191015, препарата Сиофор®850 №ПН013674/01-211015 и препарата Сиофор®1000 № ЛС-002180-130412. Информация для специалистов здравоохранения.

Реклама
RU-SIO-07-2016 Одобрено: 20.12.2016.



000 «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-che mie.ru](http://www.berlin-che-mie.ru)



18. DeFronzo R., Fleming G., Chen K., Bicsak T. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk // *Metabolism*. 2016. Vol. 65. № 2. P. 20–29.
19. Kalantar-Zadeh K., Uppot R.N., Lewandrowski K.B. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 23-2013. A 54-year-old woman with abdominal pain, vomiting, and confusion // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 4. P. 374–382.
20. Тенаев Р.Ф., Ластовка В.А., Пыталь А.В., Савлук Ю.В. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение // *Педиатрическая фармакология*. 2016. Т. 13. № 4. P. 384–389.
21. Fery F., Plat L., Balasse E.O. Effects of metformin on the pathways of glucose utilization after oral glucose in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients // *Metabolism*. 1997. Vol. 46. № 2. P. 227–233.
22. Calabrese A.T., Coley K.C., DaPos S.V. et al. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. № 4. P. 434–437.
23. Horlen C., Malone R., Bryant B. et al. Frequency of inappropriate metformin prescriptions // *JAMA*. 2002. Vol. 287. № 19. P. 2504–2505.
24. Sweileh W. Contraindications to metformin therapy among patients with type 2 diabetes mellitus // *Pharm. World Sci*. 2007. Vol. 29. № 6. P. 587–592.
25. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 4. ID CD002967.
26. Monami M., Genovese S., Mannucci E. Cardiovascular ty of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. № 10. P. 938–953.
27. Eurich D., McAlister F., Blackburn D. et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review // *BMJ*. 2007. Vol. 335. № 7618. P. 497–497.
28. Анциферов М.Б., Шернтанер Г. Современные подходы к терапии сахарного диабета 2 типа в эпоху новых данных о сердечно-сосудистой безопасности // *Фарматека*. 2016. № 16. С. 8–16.
29. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации – 2017. М.: ВНОА, 2017.
30. Напалков Д.А., Соколова А.А. Тактика ведения пациента с фибрилляцией предсердий: что нового? // *Российский кардиологический журнал*. 2016. № 12 (140). С. 97–102.
31. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and non-valvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial) // *Am. Heart J.* 2015. Vol. 170. № 4. P. 675–682.e8.
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. 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.
34. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А. и др. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 глосглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2016. Т. 19. № 1. С. 89–96.
35. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R. et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 23. P. 2247–2257.
36. Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D.H. et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. Vol. 26. Suppl. B1. ID 1133.
37. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 4. P. 311–322.

Off Label Therapy of Decompensated Diabetes Mellitus Type 2 Combined with Chronic Heart and Renal Failure

S.V. Kakorin¹, I.A. Averkova², A.M. Mkrtumyan²

¹ City Clinical Hospital № 4, Moscow

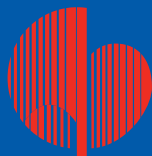
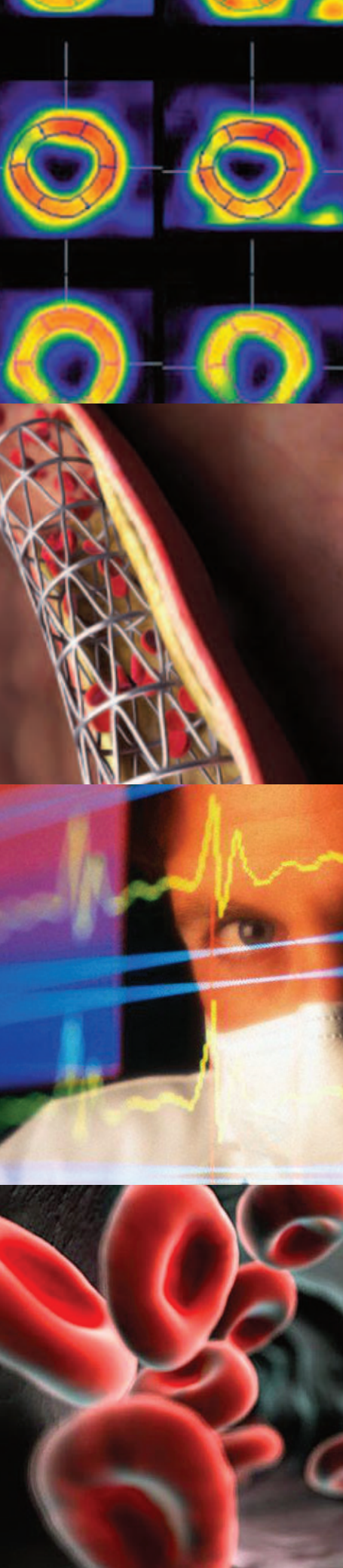
² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Sergey Valentinovich Kakorin, kakorin-s@yandex.ru

As shown by clinical experience endocrinologists and cardiologists have no unified point of view on the management of patients with diabetes type 2 with cardiac complications.

The article provides the specific example of the treatment of a patient with decompensated diabetes mellitus type 2 (hyperinsulinism), suffering from chronic heart failure class 4 (NYHA), chronic kidney disease stage IV with post-infarction cardiosclerosis, a permanent form of atrial fibrillation, a violation of cerebral circulation in hemorrhagic type, the third degree obesity. Described the algorithm of therapy selection for each nosological form, including hypoglycemic therapy off label, with the expectations for the prognosis and quality of life being better than in the case of continuing monotherapy with insulin.

Key words: type 2 diabetes, chronic heart failure, therapy off label, chronic kidney disease, insulin, insulin resistance, metformin, lactic acidosis



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии



Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2017

X Всероссийский форум

**22-24 ноября 2017 г.
г. Москва**

Тезисы принимаются до 1 сентября 2017 г.

Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" МЗ РФ

*Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru*

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru



¹ Городская
клиническая
больница № 4, Москва

² Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

³ Городская
поликлиника № 175,
Москва

Эутиреоидный гигантский зоб у пациентки с нарушением ритма и проводимости сердца

С.В. Какорин¹, М.Д. Харитонов², О.В. Сабитова³

Адрес для переписки: Сергей Валентинович Какорин, kakorin-s@yandex.ru

Заболевания щитовидной железы сочетаются с сердечно-сосудистыми патологиями, нарушениями липидного обмена. В статье представлен клинический случай эутиреоидного гигантского зоба пациентки 78 лет с артериальной гипертензией (более 15 лет) и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (11 лет). Выявлен нормальный уровень липидов крови, по результатам эхокардиографии отсутствуют увеличение полостей сердца, гипертрофия левого желудочка, кальциноз аорты, что нетипично при такой длительности заболеваний – фибрилляции предсердий (ФП) и артериальной гипертензии. Пароксизмы ФП стали клинически значимыми через 45 лет от начала заболевания, синусовый ритм восстанавливался спонтанно. Последние два года ФП была проявлением синдрома слабости синусового узла с последующим развитием атриовентрикулярной и преходящей синоатриальной блокады. Рассмотрены особенности течения заболевания и тактика лечения. Особенности поведения пациентки объясняются возможным вкладом йодного дефицита в снижение интеллектуального развития.

Ключевые слова: эутиреоидный гигантский зоб, тиреотоксикоз, гипотиреоз, фибрилляция предсердий, синдром слабости синусового узла, антикоагулянтная, антиаритмическая терапия

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее часто встречающихся патологий сердечно-сосудистой системы (ССС). Так, в 2010 г. в мире насчитывалось более 20,9 млн пациентов с ФП. К 2030 г. только в Европейском союзе прогнозируется от 14 до 17 млн больных. Ежегодный прирост будет составлять от 120 тыс. до 215 тыс. случаев. Распростра-

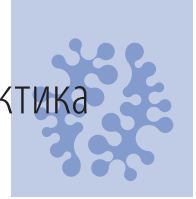
ненность ФП в общей популяции может достигнуть 2%, среди лиц старше 60 лет – 6% [1]. В России на долю ФП приходится более 40% всех нарушений ритма сердца [2]. Среди основных причин патологии выделяют артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС) и заболевания щитовидной железы (ЩЖ). Из патологий ЩЖ на первом месте стоит болезнь Грейвса (БГ),

или Базедова болезнь: описана в 1835 г. Р.Дж. Грейвсом (Ирландия), в 1840 г. К.А. фон Базедовым (Германия) (мерзбургская триада включает экзофтальм, тахикардию, зоб). В настоящее время классическая мерзбургская триада встречается крайне редко.

У женщин заболевание отмечается в 10–20 раз чаще, чем у мужчин [3]. Такая статистика связана с особенностями женского организма, который больше подвержен гормональным колебаниям (менструации, беременность и климакс). Как правило, патология диагностируется при обращении за медицинской помощью по поводу нарушений сердечного ритма (тахикардии, ФП) [3].

В настоящее время развитие БГ связывают с гиперпродукцией тиреоидстимулирующих антител, специфичных к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), что приводит к увеличению железы, избыточной продукции тиреоидных гормонов (ТТ) и тиреотоксикозу (ТТ).

К патологиям ССС, сопровождающим ТТ, относятся систолическая АГ, суправентрикулярная аритмия, ФП, увеличение массы левого желудочка, нарушение диастолического наполнения, снижение толерантности к физическим нагрузкам с последующим исходом в кардиосклероз, дилатацию полостей сердца и развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4].



При избытке тиреоидных гормонов увеличивается количество бета-адренорецепторов в миокарде. Преимущественно предсердные, а не желудочковые нарушения ритма сердца при ТТ объясняются высокой чувствительностью предсердий к аритмогенному действию ТТ. Возможно, это связано с более высокой плотностью бета-адренорецепторов кардиомиоцитов, а также с различной автономной иннервацией предсердий и желудочков [4]. Анализ данных Датского национального регистра показал, что из 40 628 пациентов с ТТ 8,3% имели ФП. Кроме того, выявлена зависимость частоты развития патологии от вида циркулирующего гормона. Так, у 36% обследованных с ФП был увеличен уровень трийодтиронина (Т3), у 13% – тироксина (Т4), у 21% – обоих гормонов [5]. Н.К. Nakazawa и соавт. установили, что у 62% из 163 пациентов с тиреотоксической ФП после достижения стойкого эутиреоза спонтанно восстановился синусовый ритм [6]. В большинстве работ показано, что шансы на восстановление синусового ритма снижаются у пожилых пациентов с сопутствующей органической патологией миокарда или ФП более четырех месяцев [7]. V. Fatourechí и соавт. [8], изучавшие связь между аутоиммунной природой БГ и активным аутоиммунным воспалительным процессом, являющимся причиной развития миокардита, получили противоположные результаты. Так, при проведении биопсии миокарда правого желудочка у пациентов с БГ лимфоидная инфильтрация ткани, характерная для миокардита, обнаружена лишь у 18% обследованных. Распространенность пролапса митрального клапана (МК) при ТТ составляет 18–41%, тогда как в общей популяции – 6–20% [9]. При БГ возможны два механизма поражения клапанного аппарата сердца. Первый – в эндокарде увеличивается продукция гликозаминогликанов (так же, как в ретробульбарном пространстве при эндокринной офтальмопатии),

что ведет к утолщению створок митрального клапана. Вторым механизмом – при ТТ снижается тонус папиллярных мышц сердца, что приводит к пролабиранию створок МК в полость левого предсердия (ЛП) во время систолы желудочков [9].

Еще одна патология ЩЖ, ассоциированная с развитием ФП, – гипотиреоз. Данный клинический синдром обусловлен стойким снижением действия тиреоидных гормонов на ткани-мишени. Вследствие этого в миокарде развиваются такие нарушения, как фиброз, выпот в перикард, артериосклероз.

Очень часто первичный гипотиреоз является исходом хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ), или тиреоидита Хашимото (описан в 1912 г.). Для АИТ, протекающего в рамках гипотиреоза, характерны синусовая брадикардия или чередование брадикардии с пароксизмами тахисистолической формы ФП и/или трепетанием предсердий (ТП), что нередко ошибочно принимают за синдром слабости синусового узла при ИБС. A.D. Marks и соавт. [10], изучавшие распространенность пролапса МК у пациентов с тиреоидитом Хашимото и в здоровой популяции, в основной группе диагностировали патологию в 41% случаев, в контрольной – в 8%.

Развивающийся при АИТ гипотиреоз удлиняет потенциал действия и интервал QT, что в свою очередь предрасполагает к желудочковым нарушениям ритма [11].

В пожилом возрасте гипотиреоз нередко сочетается с ИБС.

При гипотиреозе нарушается обмен гомоцистеина – продукта деметилирования метионина, что считается самостоятельным фактором риска развития атеросклероза [11]. К другим факторам риска относятся нарушение липидного обмена, в частности общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гиперкоагуляция, диастолическая гипертензия, диастолическая дисфункция левого желудочка [12].

Исследование 1149 пожилых женщин в Нидерландах показало, что у пациенток с субклиническим гипотиреозом увеличиваются риск развития острого инфаркта миокарда и частота кальциноза аорты [13].

Разбор клинического случая

В кардиологическое отделение городской клинической больницы № 4 (ГКБ № 4) поступила пациентка У. 77 лет с пароксизмом ФП (рис. 1).

При осмотре обращал на себя внимание гигантский зуб (рис. 2), выявленный 55 лет назад. Она жаловалась на боль при глотании твердой пищи и постоянное ощущение сдавливания горла с нехваткой воздуха, особенно в горизонтальном положении, так как зуб сдавливал трахею и пищевод и мешал их нормальному функционированию.

Впервые зуб диагностирован в 22 года. Одним из факторов его развития мог быть йододефицит.



Рис. 1. ЭКГ пароксизма фибрилляции предсердий пациентки У.

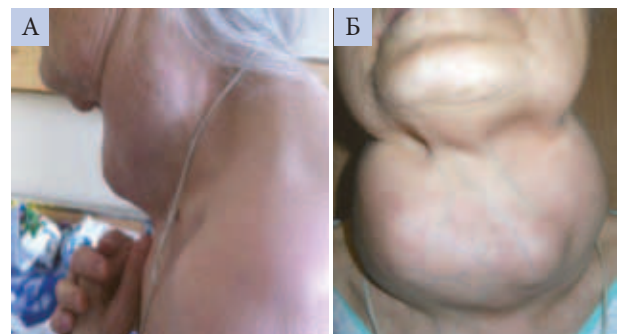


Рис. 2. Гигантский зуб пациентки У. в профиль (А) и анфас (Б)



Йодный дефицит - наиболее частая причина увеличения ЩЖ. Зоб, выявляемый в регионах с дефицитом йода, получил название эндемический, в регионах с нормальным его потреблением – спорадический. В условиях йодного дефицита ЩЖ постоянно находится в состоянии гиперстимуляции, поскольку должна обеспечивать организм ТГ при недостаточном поступлении необходимого субстрата для их синтеза извне. Хроническая гиперстимуляция ЩЖ становится причиной функциональной автономии.

Вследствие гипертрофии тиреоцитов происходит диффузное увеличение ЩЖ – диффузный эутиреоидный зоб. Тиреоциты обладают разным пролиферативным потенциалом. Часть из них делится более активно, в результате формируются узловые образования. В таком случае принято говорить о многоузловом эутиреоидном зобе [14].

Пациентам назначают препараты йода в физиологических дозах (100–200 мкг/сут). Если в течение шести месяцев объем ЩЖ не уменьшается, обсуждается возможность проведения супрессивной терапии препаратами левотироксина (L-T4).

Пациентка родилась в Ленинграде, в 20 лет переехала на постоянное место жительства в Самару. Результаты исследований йододефицита, проведенных в Санкт-Петербурге, свидетельствуют о недостаточности йода легкой степени [15]. В Самарской области по результатам мониторинга с 1999 по 2008 г. (119 275 измерений) ряд муниципальных районов и городских округов признаны территориями с тяжелым йодо-

дефицитом, а именно городской округ Жигулевск, Иса克林ский и Сызранский районы [16]. В одном из них и проживала пациентка. Недостаточное потребление йода отмечается у 100 млн россиян, в том числе у 32,8 млн детей, что представляет серьезную угрозу для их физического и умственного развития. Сложившаяся ситуация требует систематической профилактики йододефицита [17].

После выявления зоба, со слов пациентки, ей назначались препараты йода и другие лекарства (названия не помнит), которые она принимала, проживая в Самарской области. Однако ЩЖ постепенно увеличивалась в объеме. От предлагаемого оперативного лечения больная отказывалась, несмотря на затруднение при глотании твердой пищи, чувство нехватки воздуха, особенно в горизонтальном положении. Контроль состояния ограничивался ежегодным исследованием уровня гормонов крови и ультразвуковым исследованием ЩЖ.

Артериальная гипертензия – более 15 лет. Проводились нерегулярное измерение артериального давления (АД) и прием лозапа 25 мг в зависимости от самочувствия. На прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента появлялся сухой кашель. Максимальные значения АД – 170/90 мм рт. ст., адаптирована к цифрам АД 120/70 мм рт. ст.

Пароксизмальная форма ФП впервые диагностирована около 10 лет назад. Антиаритмических препаратов пациентка не принимала, пароксизмы ФП фиксировались один раз в год. За последний год частота приступов ФП возросла – до двух – трех раз в месяц. Кроме того, пароксизмы ФП стали сопровождаться резкой общей слабостью и головокружением, по поводу чего неоднократно вызывалась бригада скорой медицинской помощи. Пароксизмы ФП купировались через один – три часа после внутривенного введения амиодарона. Во время последнего пароксизма ФП бригадой скорой медицинской помощи внутривенно капельно было введено 300 мг амиодарона.

Из-за отсутствия эффекта пациентка была госпитализирована в ГКБ № 4. В приемном отделении на электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрирован синусовый ритм сердца, который восстановился через два часа после введения амиодарона бригадой скорой медицинской помощи (рис. 3).

Учитывая, что действие амиодарона начинается через 12–18 часов, можно сделать вывод, что у пациентки имело место спонтанное восстановление синусового ритма. За четыре месяца до госпитализации в ГКБ № 4 пациентка уже находилась на стационарном лечении по поводу пароксизма ФП. В выписном эпикризе рекомендован комбинированный прием антиаритмических препаратов – аллапинина 25 мг перед сном (пациентка отмечала пароксизмы ФП преимущественно в ночные и утренние часы) и соталола 40 мг два раза в день (с учетом старческого возраста).

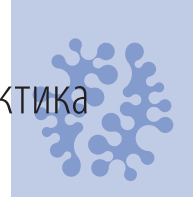
Повышение эффективности антиаритмической терапии ФП без снижения ее безопасности возможно при сочетании препаратов IС и III классов (аллапинин и соталол соответственно). Антиаритмические средства IС класса преимущественно расширяют комплекс QRS, III класса – удлиняют интервал QT. Поэтому не происходит избыточного, опасного в отношении желудочковой проаритмии увеличения каждого из этих параметров на ЭКГ. Исходно повышенные симпатические и/или парасимпатические воздействия на сердце – триггеры ФП ограничиваются [18].

Однако больная принимала только соталол – 40 мг утром.

Период полувыведения соталола составляет 10–20 часов, что объясняет пароксизмы ФП в вечерние и ночные часы в течение последнего года. Лабораторные показатели не выходили за пределы референсных значений: гемоглобин – 121 г/л, лейкоциты – $4,49 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 10 мм/ч, эритроциты – $4,26 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $138 \times 10^9/\text{л}$, ОХС – 3,97 ммоль/л, ЛПНП – 2,1 ммоль/л, липопротеины высокой плотно-



Рис. 3. ЭКГ с синусовым ритмом пациентки У.



сти (ЛПВП) – 1,6 ммоль/л, креатинин – 69 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ (СКД-ЕР1)) – 86 мл/мин/1,73м², калий – 4,6 ммоль/л, общий белок – 66,8 г/л, мочевины – 6,2 ммоль/л, глюкоза – 5,3 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 25 ЕД/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 12 ЕД/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 148 ЕД/л.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: патологии не выявлено. Эзофагогастродуоденоскопия: очаговый антрум-гастрит на фоне атрофии.

Эхокардиография: размер ЛП – до 3,5 см (норма 2,0–4,0 см), конечный диастолический размер (КДР) – 5,2 см (норма 3,7–5,7 см), конечный систолический размер (КСР) – 3,0 см (норма 2,3–3,7 см), фракция выброса (ФВ) – 60%, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 1,1 см (норма 0,6–1,1 см), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) – 0,9 см (норма 0,6–1,1 см). Митральный клапан уплотнен, противофаза есть. Проплап МК второй степени, митральная регургитация второй и третьей степени, трикуспидальный клапан – регургитация первой степени, аортальный клапан – регургитация первой степени.

Суточное мониторирование ЭКГ (рис. 4) на фоне приема соталола 40 мг два раза в день и аллапинина 25 мг три раза в день: регистрировался синусовый ритм с минимальной частотой сердечных сокращений (ЧСС) 45 в минуту и максимальной – 88 в минуту, средняя ЧСС – 57 в минуту. Паузы более двух секунд не выявлено. Загистрированы восемь единичных мономорфных желудочковых экстрасистол, два коротких пароксизма ФП, которые самостоятельно купировались, 100 наджелудочковых экстрасистол. Динамики сегмента ST не выявлено.

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества за 2017 г. имеет место пароксизмальная форма ФП [1].

Ультразвуковое исследование ЩЖ: объем – 553,1 см³ (норма у женщин до 18 см³), региональ-

ный кровоток при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) в долях резко усилен.

Учитывая участвовавшие случаи пароксизмов ФП, усиление регионального кровотока при ЦДК ЩЖ, высказано предположение о наличии диффузного токсического зоба.

Выполнен анализ гормонов ЩЖ: ТТГ – 1,03 мМЕ/мл (норма 0,35–5,5 мМЕ/мл), свободного Т4 – 2,41 нг/дл (норма 0,89–1,76 нг/дл), свободного Т3 – 1,3 пг/мл (норма 2,3–4,2 пг/мл), анти-ТТГ – 0,79 МЕ/мл (норма 0–51 МЕ/мл), антитела к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) – 1,93 МЕ/мл (норма 0–60 МЕ/мл), тиреоглобулин – 1000 нг/мл (норма 0–78 нг/мл).

Результаты анализа свидетельствуют об эутиреозе и позволяют исключить гиперфункцию ЩЖ. Сделан вывод о наличии эутиреоидного зоба второй степени эндемического генеза.

Коронароангиография: гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено.

По эффективности в профилактике рецидивов ФП амиодарон превосходит пропафенон и соталол и может быть использован у больных с частыми ФП, возникающими несмотря на терапию другими антиаритмическими препаратами. В клинических рекомендациях в целях контроля ритма сердца при ФП указывается на нецелесообразность применения амиодарона у пациентов с сопутствующей тиреоидной патологией [1] – в одной таблетке (200 мг) содержится 74 мкг йода. При метаболизме препарата из каждой таблетки высвобождается от 6 до 9 мкг йода, что многократно превышает суточную потребность < 150 мкг. В связи с этим амиодарон может оказывать различные эффекты на функцию ЩЖ: с одной стороны, блокировать органификацию йода, что нарушает синтез ТГ (эффект Вольфа – Чайкова) и приводит к развитию гипотиреоза, с другой – стать причиной развития ТТ вследствие специфического тиреоидита, вызванного деструктивными процессами в ЩЖ, либо феномена

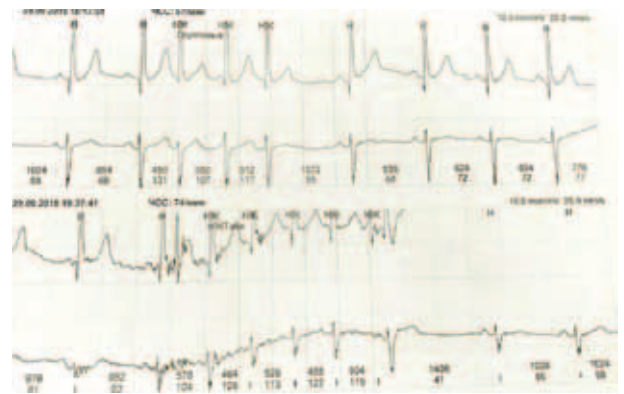


Рис. 4. Короткий пароксизм ФП, зафиксированный при суточном мониторировании ЭКГ

«йод-Базедов» вследствие йод-индуцированной стимуляции синтеза и секреции ТГ. При этом общая частота развития гипотиреоза и ТТ при применении амиодарона у лиц с сопутствующей тиреоидной патологией составляет 49%, а у лиц без сопутствующей патологии ЩЖ – 25% [14]. Амиодарон уменьшает конверсию Т4 в Т3 в периферических тканях, у трети пациентов это сочетается с повышением уровня общего Т4 и свободного Т4 из-за уменьшения их клиренса (эутиреоидная гипертироксинемия). По другим данным, частота ТТ при лечении амиодароном достигает 10%, гипотиреоза – 20% [14]. Именно поэтому для долгосрочного поддержания синусового ритма и профилактики рецидивов ФП у больных с патологией ЩЖ рекомендован прием дронадарона, флекаинида, пропафенона или соталола [1]. Данные препараты показаны для профилактики рецидивирующей симптоматической формы ФП у пациентов с нормальной функцией ЛЖ и без патологической гипертрофии ЛЖ (IA).

Выбор терапии ФП у пациентки У. был ограничен препаратом III класса соталолом и IC класса аллапинином.

При суточном мониторировании ЭКГ на фоне приема соталола 40 мг два раза в день и аллапинина 25 мг три раза в день зафиксировано два коротких пароксизма ФП. Таким образом, применение этих антиаритмических препаратов оказалось неэффективным.



Увеличение дозы соталола было невозможно без имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС) [19].

От имплантации ЭКС больная категорически отказалась.

Согласно клиническим рекомендациям [1] по лечению пациентов с ФП и активным заболеванием ЩЖ им требуется антитромботическая терапия с учетом шкалы CHA₂DS₂-VASc (IA). Шкала CHA₂DS₂-VASc учитывает наличие ХСН, АГ, сахарного диабета, сосудистых поражений, возраст и пол. Согласно показателям шкалы CHA₂DS₂-VASc у больной риск инсульта составлял три балла. Это определяет необходимость назначения антикоагулянта (варфарина под строгим контролем международного нормализованного отношения (МНО) или одного из новых пероральных антикоагулянтов (НОАК)).

Пациентка была выписана из стационара на амбулаторное наблюдение. Она отказалась контролировать МНО в поликлинике или на дому. Назначено лечение: метопролол сукцинат (беталок ЗОК) 25 мг два раза в день, лозартан 25 мг один раз в день, ривароксабан (ксарелто) 20 мг один раз в день, так как СКФ (СКД-ЕП) при выписке – 86 мл/мин/1,73м². Выбор ривароксабана (ксарелто), а не дабигатрана и аписабана обусловлен негативным отношением больной к приему лекарств: первый принимается один раз в день, два других – два раза в день.

После выписки из больницы пациентка в поликлинику не обратилась, врача на дом не вызвала.

Рекомендованную терапию больная принимала в течение полутора – двух месяцев и чувствовала себя удовлетворительно, поэтому сократила прием рекомендованных в стационаре препаратов. АД и пульс контролировала один-два раза в неделю по самочувствию.

Вновь возобновились приступы ФП, сопровождавшиеся перебоями в работе сердца, головокружениями и резкой слабостью. Скорая медицинская помощь оказывалась три-четыре раза в месяц, преимуще-

ственно в ночные часы. Для купирования пароксизмов ФП внутривенно вводился амиодарон. От предлагаемой госпитализации пациентка категорически отказывалась.

Для предупреждения приступов ФП самостоятельно начала принимать амиодарон 100 мг/сут четыре-пять раз в неделю. На фоне приема амиодарона больная перестала ощущать перебои в работе сердца, однако отметила, что при смене положения тела появляется головокружение с нарушением ориентации и падениями.

Через шесть месяцев после выписки из стационара пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства, повод – ухудшение общего самочувствия в течение последних двух месяцев.

Во время осмотра кардиологом в поликлинике пульс – 42–54 удара в минуту, неритмичный, АД – 125/75 мм рт. ст., на ЭКГ зафиксирована ФП с ЧСС 43–57 в минуту. Риск развития инсульта, системной эмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc составил три балла, индекс оценки выраженности симптомов ФП (EHRA – European Heart Rhythm Association) – два.

Поскольку больная отказалась от стационарного лечения, схема терапии была изменена. Отменен амиодарон, который пациентка принимала по своему усмотрению, для контроля ЧСС назначен метопролол короткого действия (эгилок) 12,5 мг два раза в день и увеличена доза аллапинина до 25 мг три раза в день. Рекомендовано продолжить прием лозартана 25 мг один раз в день, так как АД – 125/75 мм рт. ст., ривароксабана (ксарелто) 20 мг один раз в день, поскольку риск инсульта равен трем баллам, кровоточивости на принимаемой дозе препарата не зафиксировано. Выполнены обследования: биохимический анализ крови с липидограммой, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, анализ гормонов ЩЖ. Рекомендован контроль цифр АД и пульса в домашних условиях.

Анализ гормонов ЩЖ: ТТГ – 1,87 мМЕ/мл, свободный Т4 –

2,12 нг/дл, свободный Т3 – 1,1 пг/мл, ОХС – 4,0 ммоль/л, ЛПНП – 2,4 ммоль/л, ЛПВП – 1,4 ммоль/л.

Эхокардиография: размер ЛП – 3,6 см, КДР – 5,1 см, КСР – 2,9 см, ФВ – 58%, ТМЖП – 1,0 см, ТЗСЛЖ – 0,9 см. Митральный клапан уплотнен, протифофаза есть. Пропалс МК второй степени, митральная регургитация второй и третьей степени, трикуспидальный клапан – регургитация первой степени, аортальный клапан – регургитация первой степени.

При суточном мониторировании ЭКГ зарегистрирована синусовая брадиаритмия с минимальной ЧСС 23 в минуту в ночные часы, максимальная ЧСС – 62 в минуту при физической нагрузке, средняя – 43 в минуту. На фоне синусового ритма зафиксированы эпизоды атриовентрикулярной блокады второй степени второго типа (Мобиц – 2) с максимальной паузой 8,36 мс (рис. 5) преимущественно в ночные часы, переходящая синоатриальная блокада второй степени второго типа (Мобиц – 2) с проведением 2:1 (рис. 6), пять эпизодов брадиформы ФП с монотормными желудочковыми экстрасистолами (110 за сутки). Во время нарушения ритма сердца пациентка ощущала головокружение, дурноту, резкую слабость, о чем сделана соответствующая пометка в дневнике.

Учитывая данные суточного мониторирования ЭКГ, выраженную клиническую симптоматику при брадиаритмии, больная была госпитализирована для постановки двухкамерного ЭКС в режиме VTI [19].

Заключение

Пациенты с эутиреоидным гигантским зобом в клинической практике встречаются крайне редко, так как эффективно лечатся медикаментозно или оперируются на ранних сроках заболевания. Описан клинический случай нарушения сердечного ритма и проводимости у пациентки с гигантским эутиреоидным зобом старческого возраста.



Одной из причин развития ФП являются заболевания щитовидной железы. Особенностью клинической картины стало возникновение пароксизмов ФП через 45 лет от начала заболевания, 11 лет синусовый ритм восстанавливался спонтанно. В течение последних двух лет у пациентки участились пароксизмы ФП, которые клинически не всегда проявлялись, синусовый ритм восстанавливался спонтанно. При ретроспективном анализе – пароксизмы ФП были проявлением клиники синдрома слабости синусового узла с последующим развитием атриовентрикулярной и преходящей синоатриальной блокады. При появлении клинической симптоматики (при перемене положения тела головокружения с нарушением ориентации, сопровождавшиеся эпизодами падения) в поликлинике выполнено суточное мониторирование ЭКГ и выявлены эпизоды атриовентрикулярной блокады второй степени второго типа (Мобиц – 2) с максимальной паузой 8,36 мс, преимущественно в ночные часы, преходящая синоатриальная блокада второй степени второго типа (Мобиц – 2) с проведением 2:1, пять эпизодов брадиформы ФП с монотропными желудочковыми экстрасистолами (всего 110 за сутки), что стало причиной направления данной пациентки на установку электрокардиостимулятора.

Результаты гормонального исследования ЩЖ позволили сделать заключение о наличии эутиреоидного зоба второй степени эндемического генеза. Клинически выраженный и субклинический гипертиреоз и гипотиреоз сочетаются с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями липидного обмена. У пациентки У. 78 лет с длительным анамнезом артериальной гипертензии (более 15 лет) и пароксизмальной формы ФП (11 лет) по результатам эхокардиографии в 2015 и 2016 гг. отсутствуют увеличение полостей сердца, гипертрофия ЛЖ, кальциноз аорты,



Рис. 5. Максимальная пауза 8,36 мс на фоне атриовентрикулярной блокады второй степени второго типа в 00:10:39

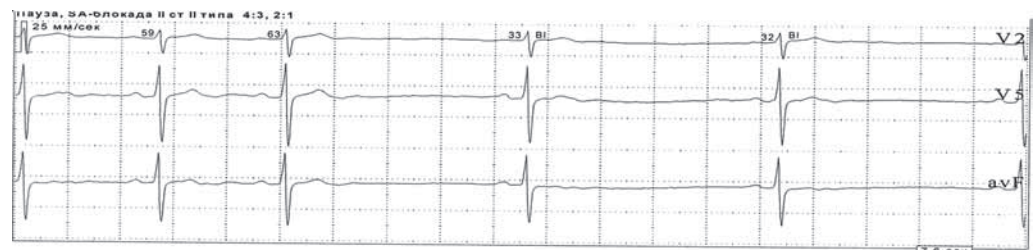


Рис. 6. Синоатриальная блокада второй степени второго типа (Мобиц – 2) с проведением 2:1

Недостаточное потребление йода отмечается у 100 млн россиян, в том числе у 32,8 млн детей, что представляет серьезную угрозу для их физического и умственного развития. Сложившаяся ситуация требует систематической профилактики йододефицита

что нетипично при таком сроке ФП и АГ. Неоднократно (дважды – стационарно в 2015 г. и амбулаторно в 2016 г.) фиксировался нормальный уровень липидов крови. По данным коронароангиографии гемодинамически значимых стенозов не выявлено. Зоб ЩЖ – патология, описанная в трактатах древнего Египта, Индии и Древней Греции. Художники Средневековья часто изображали ангелов и демонов с зобом, а Мадонну – с характерным для зоба утолщением на шее. Это явление было настолько массовым, что считалось нормой. В XVIII в. ученые-медики связывали зоб со слабоумием, что соответствует действительности. Сегодня в мире около 20 млн человек имеют

умственную отсталость вследствие дефицита йода. Оценить вклад легкого йодного дефицита в распространенность пограничного снижения интеллектуального развития достаточно сложно, однако в регионах умеренного и легкого йодного дефицита индекс интеллектуального развития (IQ) детей и подростков примерно на 10% ниже, чем в регионах с нормальным потреблением йода [14]. С этой позиции можно объяснить причину неоднократных отказов больной от приема лекарственных препаратов, что привело к увеличению зоба до таких размеров, в последующем отказ от оперативного лечения ЩЖ, в настоящее время – от предлагаемых госпитализаций. 🌐



Литература

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. М.: ВНОА, 2017.
2. Скирденко Ю.П., Шустов А.В., Жеребилов В.В., Николаев Н.А. Фибрилляция предсердий: современные проблемы и перспективы медицинского сопровождения, лечения и профилактики // Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 3. С. 115–122.
3. Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Болезнь Грейвса // Эндокринная хирургия. 2013. № 1. С. 23–33.
4. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction // Eur. J. Endocrinol. 2012. Vol. 167. № 5. P. 609–618.
5. Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н., Солнцев В.Н. Фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе – детерминанты развития и сохранения // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013. Т. 9. № 1. С. 29–37.
6. Nakazawa H.K., Sakurai K., Hamada N. et al. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state // Am. J. Med. 1982. Vol. 72. P. 903–906.
7. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2006. Т. 2. № 4. С. 21–30.
8. Fatourechi V., Edwards W.D., Fatourechi V. et al. Graves' disease and low-output cardiac dysfunction: implications for autoimmune disease in endomyocardial biopsy tissue from eleven patients // Thyroid. 2000. Vol. 10. № 7. P. 601–605.
9. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Параметры эхокардиографии и их связь с клинико-иммунологическими показателями у больных диффузным токсическим зобом с фибрилляцией предсердий // Забайкальский медицинский вестник. 2013. № 1. С. 19–25.
10. Marks A.D., Channick B.J., Adlin E.V. et al. Chronic thyroiditis and mitral valve prolapse // Ann. Intern. Med. 1985. Vol. 102. № 4. P. 479–483.
11. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартыросян Н.С., Петунина В.В. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 4. Эндокринология. № 1. С. 40–44.
12. Hultin M., Savonen R., Chevreuil O., Olivercon T. Chylomicron metabolism in rats: kinetic modeling indicates that the particles remain at endothelial sites for minutes // J. Lipid. Res. 2013. Vol. 54. № 10. P. 2595–2605.
13. Мазур Е.С., Килейников Д.В., Мазур В.В., Семенов Д.Г. Влияние компенсации тиреоидного статуса на состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичным гипотиреозом // Российский кардиологический журнал. 2013. № 6. С. 39–42.
14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
15. Скородок Ю.Л., Муллахметова З.И., Бондаренко Л.В. и др. Дефицит йода в мегаполисе на берегу Финского залива. Миф или реальность? // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013. Т. 9. № 2. С. 36–40.
16. Краснова Т.Б., Розенберг Г.С. Экологический мониторинг йододефицита в Самарской области и результаты йодопрофилактики // Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии. 2009. Т. 18. № 1. С. 143–150.
17. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М. и др. Осведомленность населения России о йододефицитных заболеваниях и способах их профилактики // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2016. Т. 12. № 3. С. 25–30.
18. Канорский С.Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор стратегии, антиаритмических препаратов и схем лечения // Кардиология. 2012. № 9. С. 58–63.
19. Ревившвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 2017.

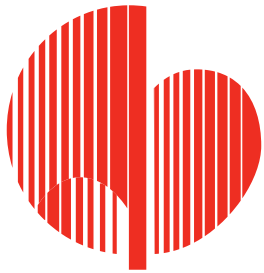
A Giant Euthyroid Goiter in Patient with Rhythm Disturbance and Conduction of the Heart

S.V. Kakorin¹, M.D. Kharitonova², O.V. Sabitova³¹ City Clinical Hospital № 4, Moscow² Pirogov Russian National Research Medical University³ City Polyclinic № 175, Moscow

Contact person: Sergey Valentinovich Kakorin, kakorin-s@yandex.ru

Patients with giant euthyroid goiter are extremely rare in clinical practice. One of the causes of atrial fibrillation (AF) is thyroid disease. Clinically pronounced and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism are combined with cardiovascular diseases, lipid metabolism disorders. A clinical case of a patient of senile age with a giant euthyroid goiter is presented. At 78 years old with a long history of hypertension (15 years) and paroxysmal form of AF (11 years) according to the results of Echo-CG in 2015, 2016. There is no enlargement of the heart cavities, hypertrophy of the left ventricle, calcification of the aorta, which is not typical for such a period of AF and AH, and a normal level of blood lipids is also detected. The paroxysms of AF became 45 years after the onset of the disease and the sinus rhythm was always restored spontaneously. Last 2 years, AF was a manifestation of the syndrome of weakness of sinus node with the subsequent development of atrioventricular and transient sinoatrial blockade. The tactics of treatment are considered.

Key words: giant euthyroid goiter, thyrotoxicosis, hypothyroidism, atrial fibrillation, syndrome of weakness of sinus node, anticoagulant therapy, antiarrhythmic therapy



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБУ РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ
КОМПЛЕКС МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

V ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 15 октября 2017

МОСКВА • 13-14 декабря 2017



Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии - филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Институт медицины и психологии Новосибирского национального исследовательского государственного университета

Инсулин гларгин 300 ЕД/мл: новые возможности в управлении вариабельностью гликемии у больных сахарным диабетом

В.В. Климонтов

Адрес для переписки: Вадим Климонтов, klimontov@mail.ru

В последние годы в качестве критерия эффективности лечения сахарного диабета (СД) стала рассматриваться вариабельность гликемии (ВГ). В ряде клинических исследований (ADVANCE, DCCT, FinnDiane, Verona Diabetes Study и др.) продемонстрирована связь между ВГ и микро- и макрососудистыми осложнениями.

Пациенты с СД, получающие инсулин, как правило, имеют наиболее высокую ВГ, что увеличивает риск осложнений. Для решения этой проблемы разрабатываются новые препараты инсулина с оптимизированными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, в том числе аналоги инсулина пролонгированного действия. Увеличение продолжительности действия и сглаживание фармакокинетического профиля позволяют добиться равномерного сахароснижающего эффекта в течение суток с меньшим риском гипогликемии.

Создание новой формы инсулина гларгин с повышенной концентрацией действующего вещества в единице объема (300 ЕД/мл) – еще один шаг к более физиологичной инсулинотерапии. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики гларгина 300 ЕД/мл дают основание предполагать наличие преимуществ в отношении ВГ и частоты гипогликемий. Меньшая ВГ при применении гларгина 300 ЕД/мл по сравнению с использованием гларгина 100 ЕД/мл показана в рандомизированном клиническом исследовании фазы III, а меньший риск развития гипогликемических состояний – в программе клинических исследований EDITION. Таким образом, инсулин гларгин 300 ЕД/мл открывает новые возможности в управлении СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, осложнения диабета, инсулин гларгин

С 1980-х гг. основным критерием эффективности лечения сахарного диабета (СД) считался уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), который дает представление о среднем (интегральном) уровне глюкозы за последние два-

три месяца. Однако накапливались данные о том, что развитие осложнений СД обусловлено не только средним уровнем глюкозы, но и степенью изменения ее концентрации в крови, то есть вариабельностью гликемии (ВГ).

Вариабельность гликемии в норме и при сахарном диабете

В настоящее время выделяют два основных вида ВГ:

- 1) в течение суток (флюктуация гликемии);
- 2) межсуточная, или изо дня в день (воспроизодимость).

Суточные колебания уровня глюкозы обусловлены:

- ✓ поступлением глюкозы в кровь из желудочно-кишечного тракта после еды и последующей утилизацией глюкозы в тканях под влиянием инсулина (постпрандиальные колебания);
- ✓ физической нагрузкой;
- ✓ циркадным ритмом секреции гормонов и чувствительности к инсулину.

Межсуточные колебания гликемии менее заметны. Они могут возникать под действием циклических эндогенных факторов (например, фазных изменений секреции половых гормонов во время менструального цикла), в результате изменения характера питания и физической активности в течение длительного периода, стресса и т.д.

У лиц с нормальной толерантностью к глюкозе ее колебания в интерстициальной жидкости, как правило, составляют 3,3–9,3 ммоль/л. До 80% значений, полученных при непрерывном мониторинге глюкозы (НМГ), находятся в диапазоне 3,3–5,5 ммоль/л, около 20% – 5,6–7,8 ммоль/л, на более высокие показатели приходится около 1% значений [1]. По другим источникам,



у здоровых лиц средняя длительность колебаний с уровнем глюкозы > 7,8, > 8,9 и > 10 ммоль/л в течение суток составляет 13% (3%, 23%), 1% (0%, 6%) и 0% (0%, 1%) соответственно (данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентов) [2].

Нарушение секреции и/или действия инсулина приводит к возрастанию не только среднего уровня глюкозы в крови, но и периода и амплитуды ее постпрандиальных колебаний. Увеличение ВГ отмечается уже на доклинических этапах СД 1 и 2 типа.

С началом сахароснижающей терапии появляется риск выхода кривой гликемии в гипогликемический диапазон.

Сложные гормонально-метаболические нарушения и осложнения, развивающиеся по мере прогрессирования СД, оказывают дополнительные, подчас разнонаправленные эффекты на динамику гликемии. Большое влияние на ВГ также оказывают характер питания, физическая активность и степень вовлеченности пациента в управление заболеванием (табл. 1) [3].

Клиническое значение

Роль ВГ как предиктора сосудистых осложнений продемонстрирована при проведении субанализа данных многоцентрового проспективного исследования ADVANCE [4]. В исследовании установлена линейная связь вариабельности HbA1c и гликемии натощак с комбинацией микро- и макрососудистых осложнений ($p = 0,01$ и $p = 0,001$ соответственно), макрососудистыми осложнениями ($p = 0,02$ и $p = 0,001$ соответственно) и смертностью от всех причин ($p = 0,001$ и $p = 0,005$ соответственно) у больных СД 2 типа.

Доказательства связи между крупноволновой ВГ (уровень HbA1c) и риском осложнений получены в когорте больных СД 1 типа в исследовании DCCT. В работе анализировалась вариабельность значений HbA1c (стандартное отклонение (CO)) после стабилизации гликемии в течение шести месяцев. Длительность исследования составила девять лет. Использование показателя вари-

абельности HbA1c в дополнение к среднему уровню HbA1c позволило дать более точный прогноз в отношении развития микрососудистых осложнений. В частности, увеличение вариабельности HbA1c на 1% ассоциировалось с повышением риска развития ретинопатии в 2,3 раза [5]. В исследовании FinnDiane установлено, что вариабельность HbA1c влияет на риск прогрессирования нефропатии (отношение шансов (ОШ) 1,92) независимо от среднего уровня HbA1c и традиционных факторов риска [6]. Суммарная частота лазерной коагуляции сетчатки в течение пяти лет составила 19% при вариабельности HbA1c в пределах верхнего квартиля и 10% – в пределах нижнего квартиля (ОШ 1,6). Среди не получавших лазерного лечения риск развития пролиферативной диабетической ретинопатии был наибольшим у тех, кто имел вариабельность HbA1c в пределах верхнего квартиля (ОШ 1,7) [7]. Ассоциация величины CO HbA1c с сердечно-сосудистыми осложнениями сохраняла значимость после учета среднего уровня HbA1c и традиционных факторов риска [6].

В исследовании Verona Diabetes Study оценивалась связь ВГ натощак и смерти больных СД 2 типа за десятилетний период. Вариабельность (но не уровень) гликемии натощак независимо от других факторов риска оказалась связана со смертностью от сердечно-сосудистых причин ($p = 0,007$). Таковая при наибольших значениях вариабельности (верхняя треть диапазона) была в 2,4 раза выше, чем при наименьших [8]. Анализ данных Hong Kong Diabetes Registry выявил влияние вариабельности HbA1c на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа. За время наблюдения (медиана – 7,2 года) макрососудистые осложнения (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, ишемический инсульт, макроангиопатия нижних конечностей) развились у 10% больных. Эти пациенты имели более высокие средний уровень и вариабельность HbA1c ($p < 0,001$) [9]. По обобщенным данным, ВГ ассоциируется с толщиной комплекса

«интима – медиа» сонных артерий, коронарным атеросклерозом, содержанием липидов и фибрированием бляшек в коронарных артериях, гипертрофией левого желудочка, риском сердечно-сосудистых катастроф в течение года после инфаркта миокарда и тяжелых желудочковых аритмий [3].

Продолжается изучение взаимосвязи между ВГ и гипогликемией. Показано, что эпизоды гипогликемии у больных СД чаще возникают в периоды повышенной ВГ [10]. По нашим данным, показатели ВГ, рассчитанные по результатам НМГ за предшествующий день, могут рассматриваться как перспективные предикторы ночной гипогликемии [11]. Перенесенная накануне гипогликемия и высокая ВГ сопряжены со снижением симпатического ответа на последующую гипогликемию [12]. Это позволяет объяснить формирование порочного круга повторяющейся гипогликемии у ряда больных СД.

Таким образом, высокая ВГ у пациентов с СД является самостоятельным фактором риска сосудистых осложнений и гипогликемии.

Вариабельность гликемии и инсулинотерапия

Пациенты с СД, получающие инсулин, как правило, имеют наиболее высокую ВГ. Разработка новых пре-

Таблица 1. Основные факторы, влияющие на ВГ у больных СД

Фактор	Описание
Гормональные нарушения	Изменение продукции инсулина Инсулинорезистентность Снижение секреции амилина Изменение секреции инкретинов Изменение секреции глюкагона Изменение продукции мелатонина
Осложнения заболевания	Автономная нейропатия Гастропарез, нарушение всасывания Хроническая болезнь почек
Лечение заболевания	Сахароснижающие препараты Терапевтическое обучение Технические средства (инсулиновые помпы, НМГ)
Поведение пациента	Состав пищи Регулярность питания Физическая активность Самоконтроль гликемии Коррекция сахароснижающей терапии относительно питания и наоборот



паратов инсулина с оптимизированными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами поможет решить задачу уменьшения ВГ.

Важнейшим достижением диабетологии стало появление пролонгированных аналогов инсулина, в частности гларгина, детемира. Общим трендом в совершенствовании характеристик пролонгированных аналогов инсулина является увеличение продолжительности действия и сглаживание фармакокинетического профиля для достижения более равномерного сахароснижающего эффекта

на протяжении суток и уменьшения риска гипогликемии.

Результатом разработок в этом направлении стало появление новых аналогов базального инсулина, препаратов деглудек и гларгин 300 ЕД/мл.

Известно, что метаболические эффекты, индуцированные одной и той же дозой инсулина, существенно различаются не только у разных, но даже у одного и то же больного в разные дни. Это обозначается как межиндивидуальная и интраиндивидуальная вариабельность действия. Разница эффектов может быть обусловлена особенностями скорости абсорбции и метаболизма инсулина (фармакокинетический аспект вариабельности), а также различием его действия на чувствительные клетки (фармакодинамический аспект). Факторы, влияющие на абсорбцию инсулина, представлены в табл. 2 [3].

Клэмп-исследования признаны классическим методом оценки вариабельности действия инсулинов. О фармакокинетической вариабельности инсулина судят по его концентрации в плазме крови, о фармакодинамической – по количеству введенной глюкозы для поддержания ее зафиксированного уровня. Показано, что высокая вариабельность кинетики и действия инсулина затрудняет подбор дозы и повышает риск гипогликемии [13].

Инсулин гларгин

Гларгин – первый и наиболее изученный длительно действующий аналог базального инсулина. Установлено, что интраиндивидуальная вариабельность суточного профиля гларгина значительно меньше, чем НПХ-инсулина.

Более плавный фармакокинетический профиль гларгина способствует снижению ВГ и риска гипогликемии [13]. Показатели ночной ВГ, в том числе высокочувствительный индекс риска гипогликемии (Low Blood Glucose Index – LBGI), у пациентов с СД 2 типа, получавших гларгин, был существенно ниже, чем у больных на терапии НПХ-инсулином [14]. В многоцентровом исследовании, включавшем больных СД 2 типа

с HbA1c от 4,5 до 8,0%, оценивалось влияние перевода с НПХ-инсулина на инсулин гларгин на показатели ВГ, рассчитанные по результатам НМГ. После перевода на гларгин наблюдалось значительное увеличение площади под кривой (Area Under the Curve – AUC) гликемии, ограниченной нормальными значениями, уменьшение AUC в зоне гипергликемии, а также снижение суточных колебаний уровня глюкозы [15]. В пятилетнем исследовании с участием больных СД 2 типа суммарное количество симптоматических дневных и тяжелых гипогликемий на фоне терапии гларгином было достоверно ниже, чем на фоне терапии НПХ-инсулином (относительный риск (ОР) 0,74 и 0,64 соответственно, $p < 0,05$) [16].

Инсулин гларгин 300 ЕД/мл: фармакокинетические и фармакодинамические характеристики

Создание инсулина гларгин с концентрацией 300 ЕД/мл (Туджео®) стало следующим шагом в направлении физиологичной инсулинотерапии. Гларгин 300 ЕД/мл, так же как гларгин 100 ЕД/мл, биотрансформируется с образованием активных метаболитов М1 и М2. Метаболиты сохраняют собственную гларгину активность, а их митогенный эффект не превышает таковой человеческого инсулина [13].

Сахароснижающая активность инсулина гларгин 300 ЕД/мл остается стабильной на протяжении шести- и 12-часовых интервалов в течение суток после введения. Препарат продемонстрировал низкую вариабельность показателей фармакокинетики в разные дни у одних и тех же больных (коэффициент вариации для AUC концентрации составил 17,4%) [17].

Вследствие более компактного распределения в подкожном депо гларгин 300 ЕД/мл обладает более стабильными и продолжительными фармакокинетическим и фармакодинамическим профилями по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл (рис. 1). Гларгин 300 ЕД/мл в отличие от гларгина 100 ЕД/мл после введения в одинаковых дозах в услови-

Таблица 2. Факторы, влияющие на абсорбцию инсулина из места введения

Фактор	Описание
Особенности инсулина	Раствор или суспензия Доза Концентрация Объем Смешивание Особенности технологии приготовления
Техника инъекции	Глубина инъекции (подкожно или внутримышечно) Место введения (живот, рука и др.) Наличие липодистрофий
Кровоток в месте инъекции	Температура Физическая активность Массаж Курение Кетоацидоз Гипогликемия

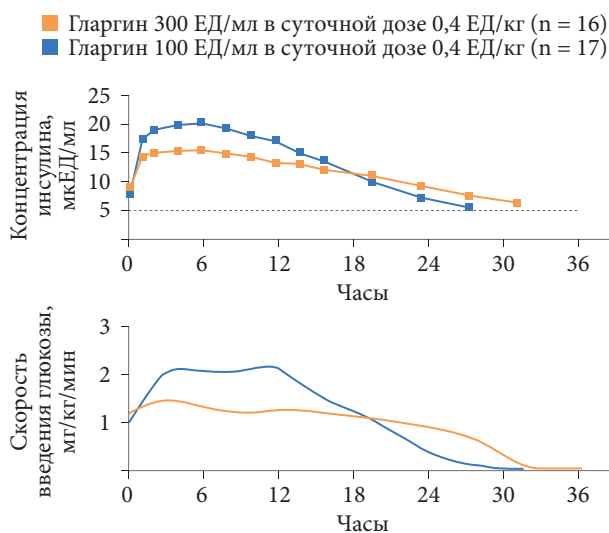


Рис. 1. Фармакокинетический и фармакодинамический профили инсулинов гларгин 100 ЕД/мл и гларгин 300 ЕД/мл



ях клэмпа демонстрирует более ровное и пролонгированное распределение концентрации в течение суток. У гларгина 300 ЕД/мл период полувыведения в среднем на 5,5 часа больше, чем у гларгина 100 ЕД/мл (в среднем 19,0 и 13,5 часа соответственно). Кроме того, гларгин 300 ЕД/мл обеспечивает нахождение в целевом диапазоне уровня глюкозы в последние четыре часа интервала дозирования больший процент времени [18].

T. Bailey и соавт. сравнили фармакокинетические и фармакодинамические характеристики инсулинов гларгин 300 ЕД/мл и деглудек 100 ЕД/мл у больных СД 1 типа. Внутрисуточная вариабельность фармакодинамического эффекта (скорости инфузии глюкозы в условиях эугликемического клэмпа) оказалась ниже при введении инсулина гларгин 300 ЕД/мл в суточной дозе 0,4 ЕД/кг ($p = 0,047$). Фармакодинамические параметры двух инсулинов при введении в суточной дозе 0,6 ЕД/кг достоверно не различались. Длительность действия обоих инсулинов достигала 30 часов [19] (рис. 2).

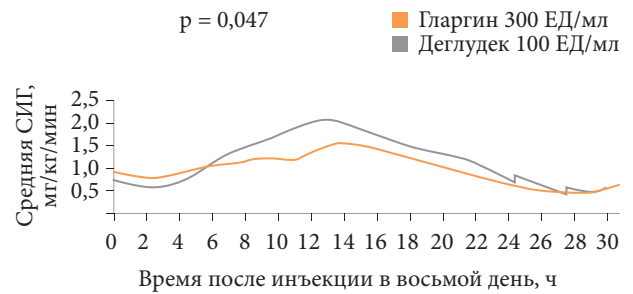
Клинические преимущества

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики гларгина 300 ЕД/мл дают основание предполагать наличие преимуществ в отношении ВГ и частоты гипогликемий. В рандомизированном клиническом исследовании фазы III сравнивалось влияние гларгинов 300 и 100 ЕД/мл на ВГ у больных СД 1 типа [20]. Пациенты получали препараты в течение 16 недель с перекрестом относительно времени введения препарата. В ходе исследования дважды проводился НМГ, продолжительность – две недели. Длительность нахождения кривой концентрации глюкозы в пределах целевого диапазона (4,4–7,8 ммоль/л) на фоне терапии гларгином 300 ЕД/мл и гларгином 100 ЕД/мл не различалась. По данным НМГ, процент времени нахождения в целевом диапазоне у пациентов, получавших гларгин 300 ЕД/мл, и больных, применявших гларгин 100 ЕД/мл, был сопоставим, однако у первых отмечен меньший процент времени

нахождения в диапазоне значений менее 4,4 ммоль/л в условиях гипогликемии, а также гипергликемии более 22 ммоль/л. Подтвержденные ($\leq 3,9$ ммоль/л, $< 3,0$ ммоль/л) или тяжелые гипогликемии в ночные часы наблюдались реже при лечении гларгином 300 ЕД/мл. При этом средние изменения значений глюкозы натощак и HbA1c к 16-й неделе от исходного уровня в обеих группах были практически одинаковыми. Общая, суточная и межсуточная ВГ оказались ниже на фоне терапии гларгином 300 ЕД/мл. Необходимо также отметить, что профиль гликемии при применении Туджео® был ровнее независимо от времени введения (утром или вечером), в то время как гликемическая кривая при применении Лантуса оказалась более ровной при введении препарата в вечерние часы (рис. 3) [20]. Эффективность и частота эпизодов гипогликемии у больных СД 1 и 2 типов на фоне применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл оценивались в программе клинических исследований EDITON.

Титрация дозы инсулина проводилась до достижения целевого уровня глюкозы плазмы натощак (4,4–5,6 ммоль/л) по данным самоконтроля. При оценке эффективности главной вторичной точкой была доля участников, перенесших хотя бы один эпизод подтвержденной ($\leq 3,9$ ммоль/л) или ночной (00:00–05:59) тяжелой гипогликемии с девятой недели по шестой месяцу наблюдения. Дополнительной вторичной точкой стало количество эпизодов гипогликемии в расчете на одного пациента в год.

В исследовании EDITON-4 сравнивался риск гипогликемии у больных СД 1 типа на фоне лечения гларгином 300 ЕД/мл и гларгином 100 ЕД/мл [21, 22]. Уменьшение частоты эпизодов ночной гипогликемии в группе гларгина 300 ЕД/мл было зафиксировано в первые восемь недель терапии (ОР 0,82 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,70–0,96). К концу исследования (через 12 месяцев) суточная доза препарата у получавших гларгин 300 ЕД/мл была несколько выше (0,47 по срав-



Примечание. СИГ – скорость инфузии глюкозы, СИГ-срФло-24 – флюктуации усредненной кривой СИГ в течение 24 часов.

Рис. 2. Профили СИГ инсулинов гларгин 300 ЕД/мл (0,4 ЕД/кг/сут) и деглудек 100 ЕД/мл (0,4 ЕД/кг/сут)

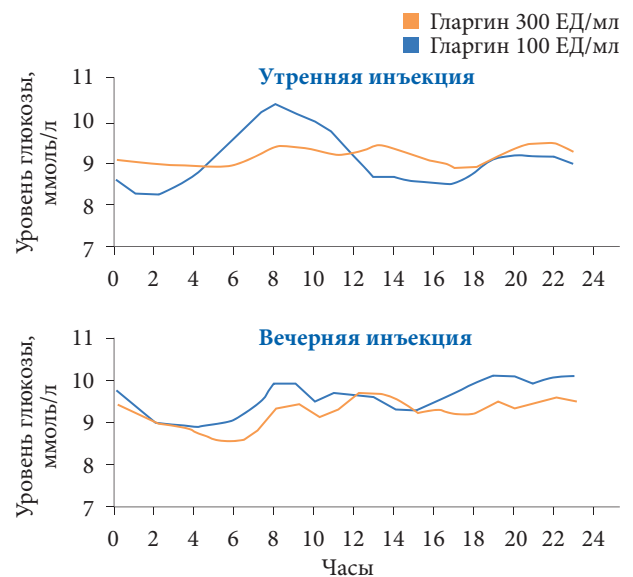


Рис. 3. Средний профиль концентрации глюкозы при введении инсулинов гларгин 100 ЕД/мл и гларгин 300 ЕД/мл у больных СД 1 типа

нению с 0,40 ЕД/кг). Несмотря на это, различия в частоте гипогликемий между группами отсутствовали.

В исследованиях EDITON-1 и -2 зафиксировано меньшее количество пациентов, перенесших как минимум один эпизод подтвержденной или тяжелой ночной гипогликемии, на фоне лечения гларгином 300 ЕД/мл в режиме базис-болюсной инсулинотерапии (EDITON-1) или базальной инсулинотерапии (EDITON-2) – на 21 и 23% соответственно ($p = 0,0045$ и $p = 0,038$) [23, 24]. Частота ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии за весь пе-

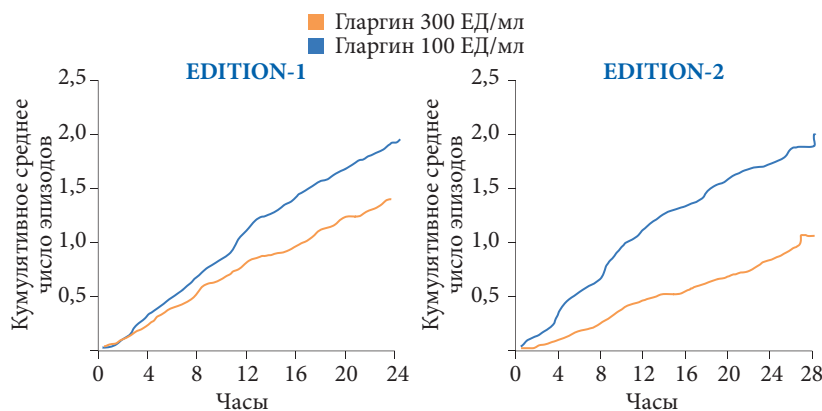


Рис. 4. Частота ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии на фоне лечения инсулинами гларгин 100 ЕД/мл и гларгин 300 ЕД/мл у больных СД 2 типа в EDITION-1 и EDITION-2

риод наблюдения в EDITION-1 была ниже на 25% (ОР 0,75 (95% ДИ 0,58–0,95)), в EDITION-2 – на 48% (ОР 0,52 (95% ДИ 0,35–0,77)) (рис. 4). Частота подтвержденной или тяжелой гипогликемии в любое время суток при введении гларгина 300 ЕД/мл была несколько ниже в EDITION-2 (ОР 0,77 (95% ДИ 0,63–0,96)) и не различалась в EDITION-1 (ОР 0,95 (95% ДИ 0,8–1,13)). При этом уменьшение риска ночной гипогликемии в EDITION-1 и -2 произошло несмотря на то, что суточная доза инсулина к концу исследований оказалась в среднем

на 10% больше у больных, получавших гларгин 300 ЕД/мл, чем у применявших гларгин 100 ЕД/мл. В программе клинических исследований EDITION продемонстрирована возможность адаптации времени введения гларгина 300 ЕД/мл с учетом особенностей образа жизни пациента. У 13,9% участников EDITION-1 и 18,7% – EDITION-2 интервалы между инъекциями выходили за рамки трехчасового отклонения от среднего 24-часового интервала (гибкая схема дозирования). Частота эпизодов подтвержденной или тя-

желой гипогликемии в любое время суток и ночью была аналогичной при фиксированной и гибкой схемах дозирования.

Таким образом, применение гларгина 300 ЕД/мл позволяет адаптировать время введения.

В исследовании EDITION-3 сравнивались эффективность и безопасность гларгина 300 ЕД/мл и гларгина 100 ЕД/мл у больных СД 2 типа, ранее не получавших инсулинотерапии [25]. При сопоставимом снижении уровня HbA1c в течение 12 месяцев в группе гларгина 300 ЕД/мл зафиксирована меньшая доля больных, перенесших как минимум один эпизод подтвержденной (≤ 3 ммоль/л) или тяжелой гипогликемии в любое время суток (ОР 0,66 (95% ДИ 0,50–0,88)).

Заключение

Появление инсулина гларгин 300 ЕД/мл (Туджео®) открывает новые возможности в управлении гликемией при СД. Благодаря ровному и пролонгированному распределению концентрации обеспечивается равномерное сахароснижающее действие препарата и, как следствие, снижение ВГ и риска развития гипогликемии. 🌟

Литература

1. Freckmann G., Hagenlocher S., Baumstark A. et al. Continuous glucose profiles in healthy subjects under everyday life conditions and after different meals // J. Diabetes Sci. Technol. 2007. Vol. 1. № 5. P. 695–703.
2. Nomura K., Saitoh T., Kim G.U., Yamanouchi T. Glycemic profiles of healthy individuals with low fasting plasma glucose and HbA1c // ISRN Endocrinol. 2011. Vol. 2011. ID 435047.
3. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете. Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2016.
4. Hirakawa Y., Arima H., Zoungas S. et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 8. P. 2359–2365.
5. Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 11. P. 2198–2202.
6. Wadén J., Forsblom C., Thorn L.M. et al. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes // Diabetes. 2009. Vol. 58. № 11. P. 2649–2655.
7. Hietala K., Wadén J., Forsblom C. et al. HbA1c variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes // Diabetologia. 2013. Vol. 56. № 4. P. 737–745.
8. Mugge M., Zoppini G., Bonora E. et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study // Diabetes Care. 2000. Vol. 23. № 1. P. 45–50.
9. Luk A.O., Ma R.C., Lau E.S. et al. Risk association of HbA1c variability with chronic kidney disease and cardiovascular disease in type 2 diabetes: prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry // Diabetes Metab. Res. Rev. 2013. Vol. 29. № 5. P. 384–390.
10. Zammitt N.C., Frier B.M. Hypoglycemia in type 2 diabetes and in elderly people // Hypoglycaemia in Clinical Diabetes / eds B.M. Frier, S.R. Heller, R.J. McCrimmon. 3rd ed, 2014.
11. Klimontov V.V., Myakina N.E. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin // Diabetes Metab. Syndr. 2017. Vol. 11. № 2. P. 119–124.
12. Klimontov V.V., Myakina N.E., Tyun N.V. Heart rate variability is associated with interstitial glucose fluctuations in type

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 гларгином 100 ЕД/мл^{2,4,6}



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

ПОСЛЕДНЕЕ ПОКОЛЕНИЕ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА

ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛАНТУСА^{1,7}

Инсулин гларгин 100 ЕД/мл

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: 319-328. 6. Home P. et al. Diabetes Care 2015; 38: 2217-2225. 7. Инструкция по медицинскому применению Лантус® SoloStar®.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Туджео SoloStar®. Регистрационный номер: ЛП-000553. Торговое название препарата: Туджео SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинанции ДНК бактерий вида Escherichia coli (штамм K12) и имеет высокую растворимость в нейтральной среде. Длительный препарат 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: метакреол (из крахмала) - 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. Показания по применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы. Единицы препарата Туджео SoloStar® (инсулина гларгин 300 ЕД/мл) относятся только к препарату Туджео SoloStar® и не эквивалентны другим единицам, выражающим силу действия других аналогов инсулина. Туджео SoloStar® следует вводить подкожно в подкожно-жировую клетчатку живота, плеча или бедра 1 раз в сутки в любое время дня, продолжительностью в одну и то же время. При необходимости пациенты могут проводить инъекцию в течение 3 часов до или 3 часов после обычного для них времени во время приема пищи. С помощью шприца-ручки Туджео SoloStar® можно вводить дозы от 1 до 80 единиц, на инъекцию с шагом увеличения дозы в 1 единицу. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа препарат Туджео SoloStar® должен применяться один раз в сутки в сочетании с инсулином, вводимым во время приема пищи, и требует индивидуальной коррекции дозы. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Туджео SoloStar® может применяться, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. Комбинированная терапия начинается с дозы инсулина гларгина 0,2 ЕД/мл массы тела один раз в сутки и в последующем сила лечения корректируется индивидуально. Инсулин гларгин 100 ЕД/мл и препарат Туджео SoloStar® не биологически идентичны и несоразмерны по взаимозаменяемости. Пациента с инсулином гларгина 100 ЕД/мл на препарат Туджео SoloStar® может быть проведен из расчета на единицу, но для достижения целевого диапазона концентрации глюкозы в плазме крови может потребоваться более высокая доза препарата Туджео SoloStar®. При переходе с применения препарата Туджео SoloStar® на инсулин гларгин 100 ЕД/мл для снижения риска развития гипогликемии доза должна быть увеличена (приблизительно на 20%) с последующей корректировкой дозы при необходимости. Во время перехода на препарат Туджео SoloStar® и в течение нескольких недель после него рекомендуется проведение тщательного метаболического мониторинга. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео SoloStar® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином или разводить. Препарат Туджео SoloStar® не является инсулином выбора для лечения диабетического кетоацидоза, не предназначен для внутривенного введения и не предназначен для введения с помощью инсулиновой инфузионной помпы. Во избежание возможной потери эффективности, передозировки через кровь, инсулиновые шприц-ручки не должны использоваться более чем одним пациентом, даже при условии замены иглы. После использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео SoloStar® после первого применения - 4 недели. Противопоказания: Повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных веществ препарата. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных, подтверждающих эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков). С осторожностью: У беременных женщин (возможность изменения потребности в инсулине в течение беременности и после родов), пациентов пожилого возраста; пациентов с некомпенсированными эндокринными нарушениями (такими как гипотиреоз, недостаточность адренокортикальной коры надпочечников); при заболеваниях, сопровождающихся рвотой или диареей; при выраженном стенозе коронарных артерий или сосудов головного мозга; при пролиферативной ретинопатии (особенно если пациентка не проводилась фотокоагуляцией); при почечной недостаточности; при тяжелой почечной недостаточности. Неполноценные эффекты. Обмен веществ. Очень часто: гипогликемия. Орган зрения. Редко: нарушение зрения, ретинопатия. У пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно не получающих лечение фотокоагуляцией, эпизоды тяжелой гипогликемии могут приводить к развитию переходящей потери зрения. Иммунная система. Редко: системные аллергические реакции. Образование антител к инсулину, аллергические реакции немедленного типа на инсулин. Кожа и подкожные ткани. Часто: липодистрофия (у 1-2% пациентов). Часто: липодистрофия. Скелетно-мышечная и соединительная ткань. Очень редко: миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто: реакции в месте введения (3-4%) (покраснение, боль, зуд, крапивница, отек или воспаление). Редко: зудящая сыпь, отек (особенно, если гиперсенсибилизированная инсулинозависимая пациентка) приводит к ухудшению раны недостаточного метаболического контроля. Получить безопасность для детей и подростков старше 18 лет на настоящий момент не установлено. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2°С до 8°С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. По истечении срока годности препарат применять нельзя. Условия отпуска: Отпускается по рецепту. Юридическая лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Санofi-Авентис, Дойчланд ГмбХ, Германия.

SANOFI DIABETES



- 2 diabetic women treated with insulin // Springerplus. 2016. Vol. 5. ID 337.
13. *Климонттов В.В., Мякина Н.Е.* Инсулин гларгин: фармакокинетические и фармакодинамические основы клинического эффекта // Сахарный диабет 2014. Т. 17. № 4. С. 99–107.
 14. *Климонттов В.В., Мякина Н.Е.* Биосимиляры аналогов инсулина: что мы должны о них знать? // Эффективная фармакотерапия. 2015. Выпуск 7. Эндокринология. № 1. С. 28–34.
 15. *Zdarska D.J., Kvapil M., Rusavy Z. et al.* Comparison of glucose variability assessed by a continuous glucose-monitoring system in patients with type 2 diabetes mellitus switched from NPH insulin to insulin glargine: the COBIN2 study // Wien. Klin. Wochenschr. 2014. Vol. 126. № 7–8. P. 228–237.
 16. *Rosenstock J., Fonseca V., Schinzel S. et al.* Reduced risk of hypoglycemia with once-daily glargine versus twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial // J. Diabetes Complications. 2014. Vol. 28. № 5. P. 742–749.
 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 glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units mL-1 // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 4. P. 637–643.
 19. *Bailey T., Dahmen R., Pettus J. et al.* Insulin glargine 300 U/ML (GLA-300) provides more stable and more evenly distributed steady-state pharmacodynamic/pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec in type 1 diabetes // Endocr. Pract. 2017. Vol. 23. № 1. P. 48A // doi.org/10.4158/1934-2403-23.1.1A.
 20. *Bergenstal R.M., Bailey T., Robard D. et al.* Insulin glargine 300 U/ml vs 100 U/ml: glucose profiles of morning vs evening injections in adults with type 1 diabetes mellitus measured with continuous glucose monitoring (CGM) // Diabetologia. 2014. Vol. 57. Suppl. 1. P. S388.
 21. *Home P.D., Bergenstal R.M., Bolli G.B. et al.* New insulin glargine 300 Units/mL versus glargine 100 Units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4) // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 12. P. 2217–2225.
 22. *Home P.D., Bergenstal R.M., Bolli G.B. et al.* Glycaemic control and hypoglycaemia during 12 months of randomized treatment with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 1 diabetes (EDITION 4) // Diabetes Obes. Metab. 2017 [Epub. ahead of print].
 23. *Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemer 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.
 24. *Yki-Järvinen H., Bergenstal R., Ziemer 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.
 25. *Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. et al.* Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300U/mL versus insulin glargine 100U/mL in insulin-naive people with type 2 diabetes: 12-month results from the EDITION 3 trial // Diabetes Metab. 2017. Vol. 43. № 4. P. 351–358.

Insulin Glargine 300 U/ml: New Opportunities for the Management of Glycemic Variability in Patients with Diabetes

V.V. Klimontov

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

The Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk National Research State University

Contact person: Vadim Klimontov, klimontov@mail.ru

In recent years, as criterion of diabetes mellitus (DM) treatment efficiency has been considered the glycemic variability (GV). In several clinical researches (ADVANCE, DCCT, FinnDiane, Verona Diabetes Study, etc.) the relationship between GV and micro- and macrovascular complications have been demonstrated. Patients with diabetes using insulin tend to have the highest GV, which increases the risk of complications. To solve this problem new insulin preparations were developed with optimized pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, including insulin analogs of prolonged action. The increase in duration of action and smooth pharmacokinetic profile allows achieving even hypoglycemic effect during the day with the less risk of hypoglycemia. Creation of the new form of insulin glargine with increasing concentration of the active substance per unit of volume (300 U/ml) – the step towards more physiological insulin therapy. Features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of glargine 300 U/ml allow suggesting the presence of benefits in terms of GV and frequency of hypoglycemia. Smaller GV when using glargine of 300 U/ml compared with the use of glargine of 100 U/ml are observed in a randomized clinical study of phase II and the smaller risk of hypoglycemic states in a program of clinical researches EDITION. Thus, insulin glargine of 300 U/ml opens new possibilities in the diabetes management.

Key words: diabetes mellitus, diabetes complications, insulin glargine

Эндокринология

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



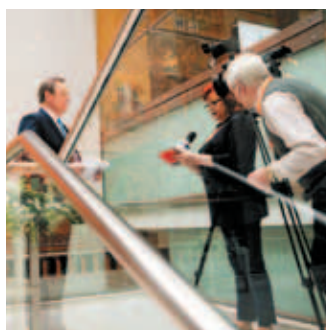
XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

9–12 апреля 2018 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ
chelovekilekarstvo.ru

- ◆ Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- ◆ Регистрация во время проведения конгресса – в холле первого этажа конгресс-центра
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 1 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru

II СЪЕЗД
МОЛОДЫХ
ТЕРАПЕВТОВ

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии



Общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru
Участие в съезде молодых терапевтов smt@chelovekilekarstvo.ru
Заявки на участие в выставке stend@chelovekilekarstvo.ru
Информационное партнерство press@chelovekilekarstvo.ru
109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 4, офис 202, тел./факс +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru



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

Влияние сахароснижающих препаратов на костное ремоделирование

А.М. Мкртумян, Л.В. Егшатын

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

В статье рассматриваются многочисленные метаболические нарушения, свойственные сахарному диабету и приводящие к изменению костного ремоделирования.

Помимо основных механизмов – дефицита инсулина и глюкозотоксичности немаловажное значение в развитии патологий костной ткани при сахарном диабете 2 типа отводится выбору пероральных сахароснижающих препаратов.

В последнее время активно обсуждается регуляция метаболизма костной ткани инкретинами. В этой связи особый интерес представляют препараты из группы инкретиномиметиков, в частности ситаглиптин (Янувия).

Ключевые слова: остеопороз, костный метаболизм, сахарный диабет, инкретины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ситаглиптин

Введение

Сахарный диабет (СД) – одна из важнейших социально значимых проблем здравоохранения. По оценкам Международной диабетической федерации, в 2013 г. в мире насчитывалось около 382 млн пациентов с СД, в 2015 г. – 415 млн [1].

При СД отмечаются различные метаболические изменения. Некоторые из них приводят к нарушению процессов костного ремоделирования и хрупкости костной ткани.

Высокая распространенность среди пациентов с СД нарушений

костного метаболизма и остеопороза стала основанием признать последний недооцененным осложнением СД [2]. Так, частота встречаемости остеопении среди больных СД составляет 30–67%, остеопороза – 7,0–47% [3–7]. Метаанализ 15 обсервационных исследований (11 когортных и четыре поперечных, 263 006 пациентов с диабетом и 502 115 – без диабета) показал, что заболевание повышает риск перелома бедра – относительный риск (ОР) 1,296 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,069–1,571, но не перелома тел позвонков – ОР 1,134 (95% ДИ

0,936–1,374) [5]. При этом наблюдалась значительная гетерогенность исследований переломов бедра.

Сахарный диабет 2 типа и хрупкость костной ткани

Остеопороз, развившийся вследствие СД, характеризуется не только снижением массы костной ткани, но и нарушением ее микроархитектоники.

У пациентов с СД выделяют несколько факторов риска развития остеопороза и переломов.

Эпидемиологические факторы (возраст и пол)

Наиболее подвержены переломам лица старше 50 лет и женщины (рис. 1) [7]. Установлено, что риск перелома проксимального отдела бедренной кости у пациенток с СД 1 и 2 типов в 1,2 и 1,7 раза выше, чем у пациенток без СД [3].

Падения

У пожилых пациентов почти 90% переломов бедра и запястья происходят в результате падения. При СД риск падений возрастает. Это обусловлено снижением остроты зрения вследствие диабетической ретинопатии и катаракты, нарушением равновесия, мышечной слабостью вследствие изменения нервно-мышечной/скелетной регуляции, ортостатической гипо-



тензией, выраженными гипо- и гипергликемическими состояниями, неотложными позывами с недержанием мочи и т.д. при нейропатии, нефропатии, неадекватной сахароснижающей терапии, ограничением двигательной активности при синдроме диабетической стопы (нейроишемические, трофические язвы, постампутационные изменения), ожирении, остеопорозе и пр. (рис. 2) [8, 9].

Специфические факторы

На хрупкость костей влияют неферментативное гликозилирование коллагена, снижение костного метаболизма, провоспалительное состояние, потеря инкретинового эффекта, жировое перерождение костного мозга, нарушение регуляции адипокинов, сигнального пути инсулина, дефицит инсулина, изменение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 и метаболизма кальция.

Дефицит инсулина и/или инсулинорезистентность. Инсулин – универсальный гормон, который участвует во всех видах обмена веществ. Абсолютный или относительный дефицит инсулина, инсулинорезистентность приводят к снижению уровня инсулиноподобных и других факторов роста и белков, связывающих их, а также анаболического эффекта инсулина на остеобласты и синтез коллагена 1-го типа – основного компонента белкового матрикса кости и гиалуроната [10].

Исследование маркеров костного метаболизма при СД 1 типа показало снижение уровня остеокальцина и повышение – дезоксипиридинолина [11–13], что свидетельствует о преобладании процессов разрушения костной ткани над процессами ее образования. Увеличение уровня инсулина натощак на каждые 10 мкЕд/мл способствовало приросту минеральной плотности лучевой кости и позвонков на 0,33 и 0,57 г/см² соответственно [14]. У пациентов с впервые выявленным СД 2 типа (после поправки на индекс массы тела) показатели минеральной плотности костной ткани были

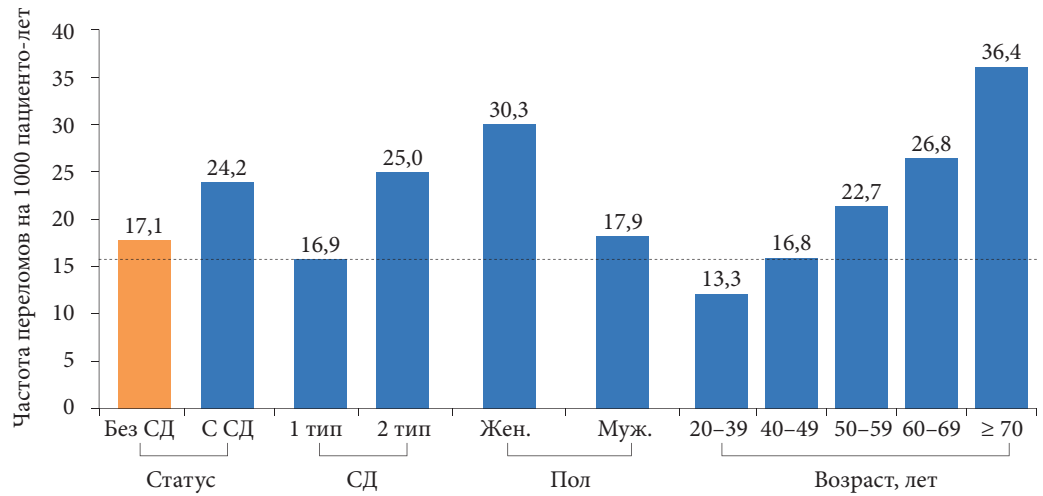
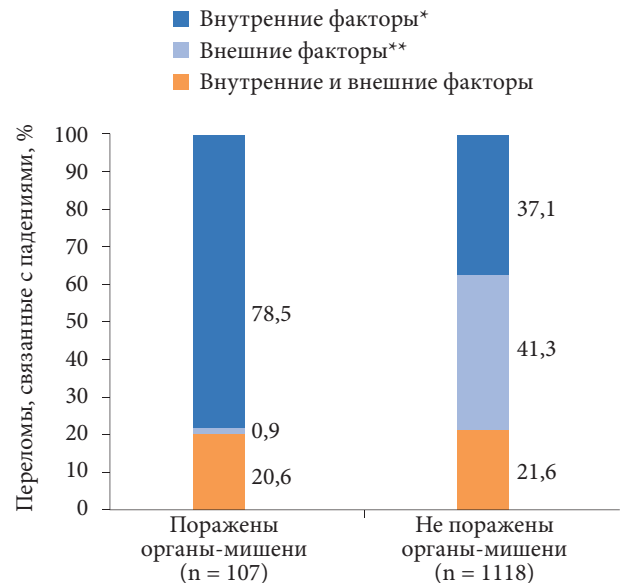


Рис. 1. Риск переломов при СД и без такового (с поправкой на возраст, пол, урбанизацию, низкий доход, сопутствующие заболевания и применение препаратов против остеопороза)

выше, чем у пациентов контрольной группы [15].

Гипергликемия. Прямое влияние гликемии на костный метаболизм остается дискуссионным. В частности, обсуждается роль конечных продуктов гликирования (КПГ). Снижение упругости и прочности костной ткани при стрептозотоцин-индуцированном СД у животных было связано с накоплением КПГ и нарушением функции остеобластов, структуры коллагеновых волокон [16]. Конечные продукты гликирования и их рецепторы инициируют окислительный стресс. Это вызывает воспаление в остеобластах и остеокластах, клетках сосудистой стенки, вовлеченных в кальцификацию у пациентов с СД [17].

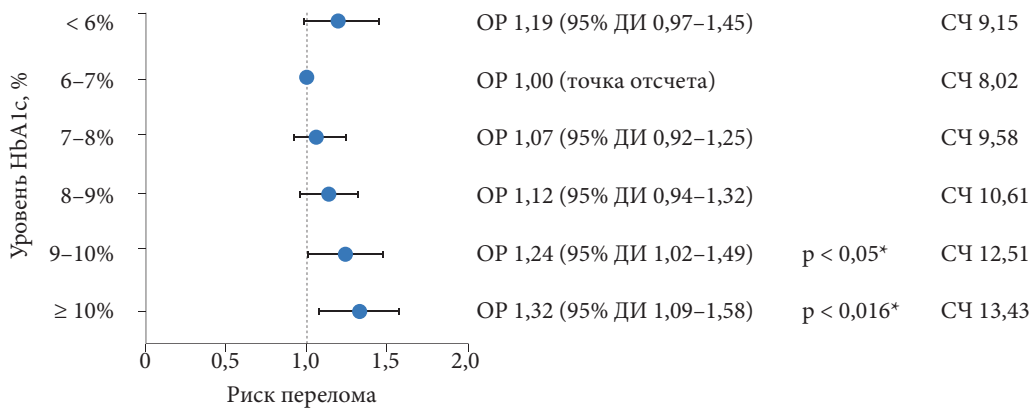
При проведении мультивариантного анализа (n = 20 025) с поправками на возраст, пол, курение, употребление алкоголя, продолжительность диабета, группу гипогликемического препарата, применение антигипертензивных препаратов, ожирение, исходный уровень глюкозы натощак, ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность, инсульт, рак, гиперлипидемию, гипертензию, фибрилляцию предсердий, хронический гепатит, хроническую обструктивную болезнь легких, диабетическую ретинопатию, гипогликемию, перифе-



* Нейросенсорные нарушения, применение препаратов, о которых известно, что они способствуют падениям, или наличие заболеваний, ассоциирующихся с повышенным риском падений.
 ** Несчастные случаи, например пациент поскользнулся или споткнулся.

Рис. 2. Взаимосвязь переломов и поражений органов-мишеней (ретинопатия, нейропатия, нефропатия) при СД 2 типа

рическую нейропатию выявлено, что у пожилых пациентов с СД 2 типа и высоким уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) риск переломов бедренной кости возрастает (рис. 3) [18]. Гипергликемия способствует также повышенной секреции кальцитропных гормонов – па-



* По сравнению с уровнем HbA1c 6–7%.
Примечание. СЧ – соотношение частоты.

Рис. 3. Взаимосвязь риска перелома бедренной кости и уровня HbA1c у пожилых пациентов с СД 2 типа

ратиреоидного и кальцитонина в результате гиперкальциемии (на фоне глюкозурии) с развитием гипопаратиремии. Вторичный гиперпаратиреоз, развившийся на фоне гипокальциемии, в сочетании с дефицитом инсулина приводит к снижению плотности костной ткани. Повышение уровня кальцитонина, скорее всего, носит компенсаторный характер – снизить резорбцию костной ткани [19].

Дисбаланс инкретинов. В норме в ответ на поступление пищи или глюкозы в кишечнике синтезируются основные инкретины – глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), которые стимулируют секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. У пациентов с СД 2 типа, ожирением и инсулинорезистентностью наблюдается значительный адипоцитокриновый дисбаланс: снижение секреции ГПП-1 при сохранной секреции ГИП [20]. В то же время при СД и постменопаузальном остеопорозе отмечается повышенная активность дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), а также изменение уровня ее экспрессии. Снижение примерно через 20 минут после приема пищи маркеров костной резорбции служит доказательством одного из экстрапанкреатических эффектов ГИП и ГПП-1 – влияния на костный метаболизм [21].

Установлено, что эндогенные ГИП и ГПП-1 препятствуют развитию остеопороза и остеопении. У экспериментальных мышей с дефицитом рецепторов ГПП-1 констатировали остеопению кортикальной ткани, ломкость костей и увеличение количества остеокластов и маркеров костной резорбции.

В отличие от ГИП, который подавляет апоптоз остеобластов, ГПП-1 не оказывает прямого влияния на остеобласты и остеокласты. Поскольку резорбтивные эффекты устранялись в присутствии кальцитонина, предположили, что протективное воздействие ГПП-1 осуществляется посредством кальцитонин-зависимого механизма [22, 23].

У человека экспрессия рецептора ГПП-1 обнаружена на клетках-предшественниках остеобластов. Это позволяет модулировать активность последних.

В костном мозге ГПП-1, влияя на стромальные клетки, вызывает клеточную пролиферацию и усиление дифференцировки клеток по пути остеобластов, что предотвращает дифференцировку в адипоциты [24].

Возможно, ГИП также увеличивает депонирование кальция в костной ткани в ответ на поступление пищи – у мышей с дефицитом рецепторов ГИП наблюдалось постпрандиальное повышение кальциемии [22, 25].

Ятрогенный фактор. Сахароснижающие препараты могут оказы-

вать негативное влияние на костный метаболизм.

Известно, что к развитию остеопороза приводит терапия тиазолидиндионом (ТЗД). Их отрицательный эффект связан с активацией рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, что обуславливает изменения на уровне мезенхимальных стволовых клеток костного мозга: усиление адипогенеза и снижение остеобластогенеза. В результате резорбция доминирует над костеобразованием и повышается риск переломов [26].

Препараты сульфонилмочевины (СМ) также повышают риск переломов. Ретроспективный анализ показал более высокую частоту переломов за три года наблюдения в основной группе по сравнению с группой контроля [27]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в краткосрочных исследованиях также продемонстрировали отрицательное влияние на частоту переломов. Снижение минеральной плотности костной ткани, повышение маркеров костного метаболизма, снижение уровня эстрадиола крови, увеличение кальциемии и отрицательный кальциевый баланс выявлены у пациентов, получавших канаглифлозин. Кроме того, у них повышалась частота переломов верхних конечностей [28].

Препараты, положительно влияющие на костный метаболизм

Существуют препараты, положительно воздействующие на костный метаболизм. Так, метформин (МЕТ) влияет на метаболизм глюкозы посредством активации АМФ-активируемой протеинкиназы, альфа-1-субъединица которой экспрессируется в костной ткани в остеобластах и остеокластах. В условиях *in vitro* показано, что метформин, активируя АМФК-сигнальный путь, способствует дифференцировке и минерализации остеобластов, повышает уровень костной щелочной фосфатазы и стимулирует продукцию коллагена 1-го типа [29].



Учитывая механизмы влияния дефицита инкретинов на костную ткань, костный метаболизм способны улучшать инкретиномиметики (агонисты рецепторов ГПП-1 (аГПП-1), ингибиторы ДПП-4 (идДПП-4)). В экспериментальных исследованиях назначение аГПП-1 и идДПП-4 ассоциировалось с усилением костеобразования и снижением резорбции [21]. Однако в клинических исследованиях продемонстрирован нейтральный остеопротективный эффект аГПП-1. В отличие от препаратов этой группы, которые усиливают только эффекты ГПП-1, идДПП-4 воздействуют и на другие субстраты, играющие роль в костном метаболизме: инкретины, пептиды желудочно-кишечного тракта (ГПП-1, ГИП, ГПП-2), нейропептиды и т.д. (рис. 4) [24]. В настоящее время еще не все эффекты идДПП-4 исследованы [24]. Результаты общенационального когортного исследования с участием 207 558 пациентов в возрасте 50 лет и старше, начавших применение сахароснижающих препаратов с 2008 по 2011 гг., свидетельствуют, что идДПП-4 в отличие от препаратов СМ оказывают защитное воздействие на метаболизм костной ткани при добавлении к МЕТ (рис. 5) [30].

Метаанализ, проведенный в 2011 г. М. Мопати и соавт., показал, что идДПП-4 по сравнению с плацебо и другими сахароснижающими препаратами снижают риск переломов (ОР 0,6, $p = 0,045$). Из 63 переломов 26 произошли в группе идДПП-4, 37 – в группах контроля [31].

Ситаглиптин (Янувия)

Первый селективный идДПП-4 ситаглиптин (Янувия) был одобрен к применению в 2006 г. Уже в 2007 г. появилась фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина – препарат Янумет. В исследовании TECOS (более 14 тыс. пациентов из 38 стран) по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина по сравнению с плацебо при их добавлении к стандартной терапии СД также изучалось влияние

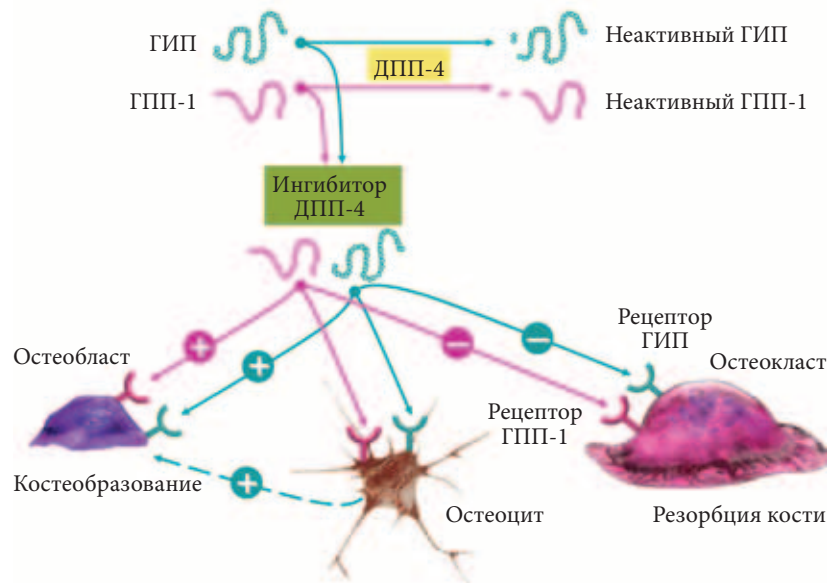
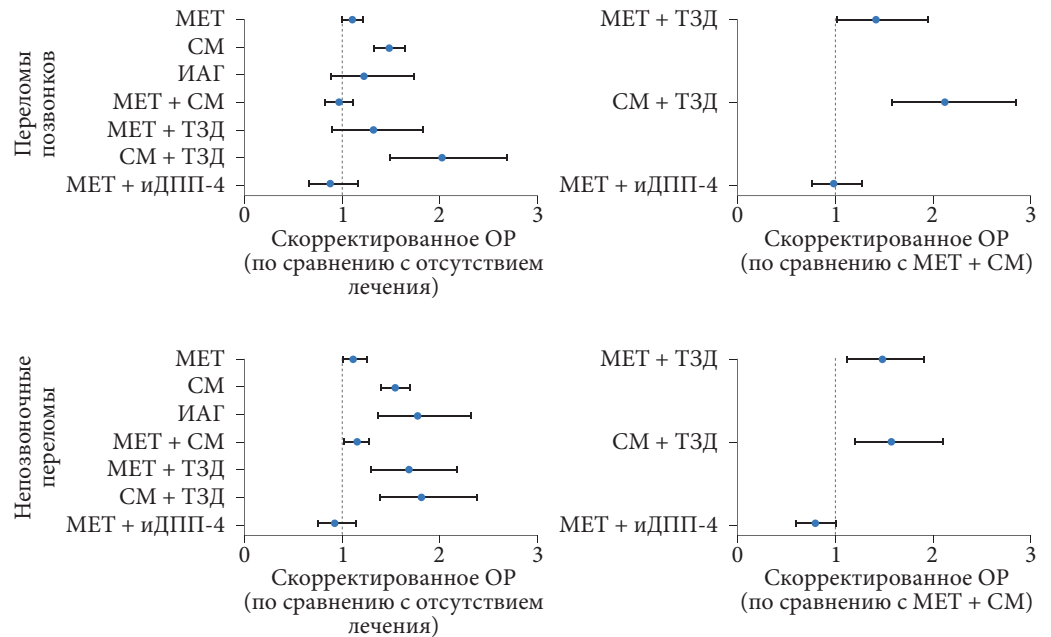


Рис. 4. Влияние ДПП-4 и ее субстратов на клетки костной ткани



Примечание. ИАГ – ингибитор альфа-глюкозидазы.

Рис. 5. Влияние терапии идДПП-4 и СМ в сочетании с МЕТ на метаболизм костной ткани

терапии на риск переломов [32]. Полученные результаты продемонстрировали отсутствие увеличения риска переломов на фоне применения ситаглиптина: как в отношении общей частоты переломов – 2,6 vs 2,5% случаев, $p = 0,944$, больших остеопоротических переломов – 1,0 vs 1,0%, $p = 0,779$,

так и в отношении перелома бедра – 0,3 vs 0,2% случаев, $p = 0,747$ соответственно (рис. 6). Скорректированная частота этих переломов на 1000 пациенто-лет составила 8,7 и 8,6, 3,5 и 3,3, 0,8 и 0,7 соответственно. Результаты исследования TECOS, представленные 8 июня 2015 г. на

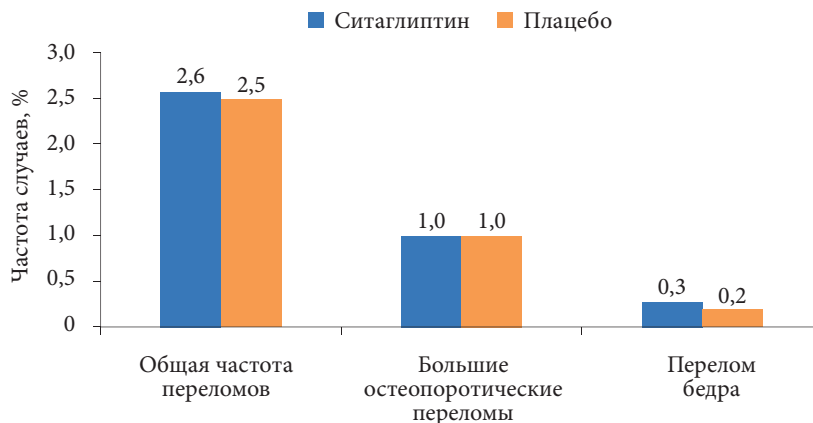


Рис. 6. Частота переломов при добавлении ситаглиптина и плацебо к стандартной терапии СД (исследование TECOS)

конгрессе Американской диабетической ассоциации, позволили предположить, что ситаглиптин не оказывает влияния на риск развития сердечно-сосудистых событий, и подтвердили отсутствие повышения риска переломов на фоне такой терапии.

В американском популяционном когортном исследовании оценивалась связь между началом применения ситаглиптина и частотой остеопоротических переломов у 72 738 пациентов с СД 2 типа [33]. Средний возраст участников – 52 года, уровень HbA1c – 7%.

Исследователи сравнивали частоту переломов бедра, позвонков, проксимального отдела плечевой кости и дистального отдела лучевой кости в группе ситаглиптина и контрольной группе.

Средняя продолжительность наблюдения составила 2,2 года.

Многомерный анализ показал, что терапия ситаглиптином не влияет на риск новых переломов (скорректированное ОР 1,1 (95% ДИ 0,8–1,4, $p = 0,7$). Однако терапия инсулином ($p < 0,001$), препаратами СМ ($p < 0,008$) и ТЗД ($p = 0,019$)

ассоциировалась с увеличением такового.

Заключение

Нарушение плотности и микроархитектоники костной ткани является недооцененным или незамеченным осложнением СД 2 типа, требующим ранней диагностики и коррекции.

При выборе сахароснижающей терапии необходимо учитывать эффективность снижения уровня глюкозы, профиль побочных эффектов, дополнительные ожидаемые преимущества и отдавать предпочтение препаратам, не повышающим риск переломов.

Анализ литературы свидетельствует о нейтральном и положительном влиянии ИДПП-4 на метаболизм костной ткани. Однако для более подробного изучения воздействия препаратов данной группы на костную ткань и риск переломов требуется проведение дальнейших долгосрочных исследований.

На сегодняшний день результаты крупных рандомизированных исследований и анализ данных пациентов с СД 2 типа подтверждают, что ситаглиптин (Янувия) не увеличивает риск переломов. 🌐

Литература

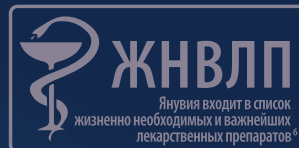
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed., 2015.
- Janghorbani M., Van Dam R.M., Willett W.C., Hu F.B. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture // Am. J. Epidemiol. 2007. Vol. 166. № 5. P. 495–505.
- Nicodemus K.K., Folsom A.R. Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 7. P. 1192–1197.
- Kemink S.A., Hermus A.R., Swinkels L.M. et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology // J. Endocrinol. Invest. 2000. Vol. 23. № 5. P. 295–303.
- Dytfeld J., Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies // Aging Clin. Exp. Res. 2017. Vol. 29. № 2. P. 301–309.
- Abd E., Dayem S.M., El-Shehaby A.M. et al. Bone density, body composition, and markers of bone remodeling in type 1 diabetic patients // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2011. Vol. 71. № 5. P. 387–393.
- Liao C.C., Lin C.S., Shih C.C. et al. Erratum. Increased Risk of Fracture and Postfracture Adverse Events in Patients With Diabetes: Two Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Studies. Diabetes Care 2014;37:2246–2252 // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 8. ID 1134.
- Malabu U.H., Vangaveti V.N., Kennedy R.L. Disease burden evaluation of fall-related events in the elderly due to hypoglycemia and other diabetic complications: a clinical review // Clin. Epidemiol. 2014. Vol. 6. P. 287–294.
- Formiga F., Chivite D., Ruiz D. et al. Clinical evidence of diabetes mellitus end-organ damage as risk factor for falls complicated by hip fracture: a multi-center study of 1225 patients // Diabetes Res. Clin. Pract. 2015. Vol. 109. № 2. P. 233–237.
- Sayers A., Lawlor D.A., Sattar N., Tobias J.H. The association between insulin levels and cortical bone: findings from a cross-sectional analysis of pQCT parameters in adolescents // J. Bone Miner. Res. 2012. Vol. 27. № 3. P. 610–618.
- Brown S.A., Sharpless J.L. Osteoporosis: an underappreciated complication of diabetes // Clin. Diabetes. 2004. Vol. 22. P. 10–20.
- Rosato M.T., Schneider S.H., Shapses S.A. Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved

Янумет

✓ Фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, эффективно снижает уровень HbA1c на 3,6%. Ситаглиптин обладает доказанной безопасностью с 10-летним опытом применения.^{1,2,7}

✓ Эффективная фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина. Ситаглиптин в комбинации с метформином не увеличивает риск развития гипогликемий и может приводить к снижению массы тела.^{*3,4,5}

✓ Препарат выбора для стартовой терапии пациентам с СД 2 типа и уровнем HbA1c от 7,6-9,0%.³



Янувия

первый партнер к метформину³



Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУВИЯ® (ситаглиптин)

Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, применение у детей младше 18 лет.

С осторожностью: почечная недостаточность, панкреатит.

Основные побочные эффекты: гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диарея. В пострегистрационных исследованиях (связь с препаратом не установлена) – реакции гиперчувствительности, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным и без летального исхода.

Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУМЕТ® (ситаглиптин + метформин)

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, сахарный диабет 1 типа, заболевание почек или снижение функции почек, состояния гипоксии, острый или хронический метаболический ацидоз, проведение инсулинотерапии после хирургических операций и травм, печеночная недостаточность, алкоголизм, беременность, лактоацидоз, период грудного вскармливания, применение в течение не менее чем 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодосодержащего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты, детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: у пожилых.

Основные побочные эффекты: диарея, тошнота, диспепсия, метеоризм, рвота, головная боль, гипогликемия, боль в животе.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

* по сравнению с комбинацией сульфонилмочевина + метформин

1. Engel SS et al. Endocr Pract. 2013;19:751-757

2. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queryai.cfm>

3. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 7-й выпуск, 2015

4. Arechavaleta R et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13:160-168

5. Valensi P et al., Diabetes & Metabolism 41 (2015) 231-238

6. Перечень ЖНВЛП. Распоряжение правительства РФ от 30 декабря 2014 г. № 2782-р, г. Москва, приложение № 1

7. <http://clinicaltrials.gov>

8. <http://galienfoundation.org/en/website/hall-of-fame/prix-galien-usa-winners>



В 2007 году Медалью Галена за лучший фармацевтический продукт награждена компания «Merck&Co.» за препарат Янувия (ситаглиптин)⁸



Адрес: 000 «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1, БЦ «Павловский»
Тел: +7 495 916-71-00; факс: +7 495 916-70-94; www.msd.ru DIAB-1173008-0008 02.2016

Реклама

Янумет[®]
(ситаглиптин/метформин, MSD)

1 раз в день
Янувия[®]
(ситаглиптин, MSD)



- glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus // *Calcif. Tissue Int.* 1998. Vol. 63. № 2. P. 107–111.
13. Bjørgaas M., Haug E., Johnsen H.J. The urinary excretion of deoxyypyridinium cross-links is higher in diabetic than in nondiabetic adolescents // *Calcif. Tissue Int.* 1999. Vol. 65. № 2. P. 121–124.
 14. Barrett-Connor E., Kritz-Silverstein D. Does hyperinsulinemia preserve bone? // *Diabetes Care.* 1996. Vol. 19. № 12. P. 1388–1392.
 15. Dennison E.M., Syddall H.E., Aihie Sayer A. et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study: evidence for an indirect effect of insulin resistance? // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. № 11. P. 1963–1968.
 16. Leiding-Bruckner G., Ziegler R. Diabetes mellitus – a risk for osteoporosis? // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2001. Vol. 109. Suppl. 2. P. S493–514.
 17. Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes // *Curr. Drug Targets.* 2011. Vol. 12. № 14. P. 2096–2102.
 18. Li C.I., Liu C.S., Lin W.Y. et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of Taiwan diabetes cohort study // *J. Bone Miner. Res.* 2015. Vol. 30. № 7. P. 1338–1346.
 19. Raskin P., Stevenson M.R., Barilla D.E., Pak C.Y. The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1978. Vol. 9. № 4. P. 329–335.
 20. Buteau J., El-Assaad W., Rhodes C.J. et al. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipototoxicity // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. № 5. P. 806–815.
 21. Henriksen D.B., Alexandersen P., Bjarnason N.H. et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption // *J. Bone Miner. Res.* 2003. Vol. 18. № 12. P. 2180–2189.
 22. Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Мусина Н.Н. и др. Панкреатические и экстрапанкреатические эффекты инкретинов и перспективы изучения энтероинсулярной гормональной системы у беременных женщин при гестационном нарушении углеводного обмена // *Бюллетень сибирской медицины.* 2013. Т. 12. № 3. С. 132–147.
 23. Yamada C., Yamada Y., Tsukiyama K. et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption // *Endocrinology.* 2008. Vol. 149. № 2. P. 574–579.
 24. Glorie L., D'Haese P.C., Verhulst A. Boning up on DPP4, DPP4 substrates, and DPP4-adipokine interactions: Logical reasoning and known facts about bone related effects of DPP4 inhibitors // *Bone.* 2016. Vol. 92. P. 37–49.
 25. Bollag R.J., Zhong Q., Ding K.H. et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic effects // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001. Vol. 177. № 1–2. P. 35–41.
 26. Zofková I. Drug induced osteoporosis // *Vnitr. Lek.* 2013. Vol. 59. № 1. P. 59–63.
 27. Rajpathak S.N., Fu C., Brodovicz K.G. et al. Sulfonylurea use and risk of hip fractures among elderly men and women with type 2 diabetes // *Drugs Aging.* 2015. Vol. 32. № 4. P. 321–327.
 28. 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.
 29. Zhen D., Chen Y., Tang X. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function // *J. Diabetes Complications.* 2010. Vol. 24. № 5. P. 334–344.
 30. Choi H.J., Park C., Lee Y.K. et al. Risk of fractures and diabetes medications: a nationwide cohort study // *Osteoporos. Int.* 2016. Vol. 27. № 9. P. 2709–2715.
 31. Monami M., Dicembrini I., Antenore A., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 11. P. 2474–2476.
 32. 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.
 33. Majumdar S.R., Josse R.G., Lin M., Eurich D.T. Does sitagliptin affect the rate of osteoporotic fractures in type 2 diabetes? Population-based cohort study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. № 5. P. 1963–1969.

Antidiabetic Drugs' Influence on Bone Remodeling

A.M. Mkrtumyan, L.V. Yegshatyan

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

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

The article examines various metabolic disturbances observing in diabetes and leading to changes in bone remodeling.

Besides the main mechanisms – insulin deficiency and glucosetoxicity – the choice of oral glucose-lowering drugs is of great importance in the development of pathologies of bone tissue in diabetes mellitus type 2.

Lately the regulation of bone metabolism with incretins was actively discussed. In this regard, of particular interest are drugs from the group of incretin agonists, in particular sitagliptin (Januvia).

Key words: osteoporosis, bone metabolism, diabetes mellitus, incretins, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sitagliptin

Министерство здравоохранения России
Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР)
Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова Минздрава РФ
Научно-клинический центр остеопороза ЦИТО
Межрегиональная ассоциация хирургов-вертебрологов
Медицинская ассоциация по остеонекрозу

VII Научно-образовательная
конференция
с международным участием

ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ



osteoporosis.trauma.pro

Москва

16-17 февраля 2018 года



ОРГКОМИТЕТ
Александр Николаевич Торгашин
+7 (926) 484-76-74
alexander.torgashin@gmail.com

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР
ООО «Ивентариум»
+7 (925) 491-74-11
mail@eventarium.pro

osteoporosis.trauma.pro

Реклама



osteoporosis.trauma.pro



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

Роль снижения массы тела в купировании болевого синдрома при остеоартрозе

А.М. Мкртумян, И.В. Соловьева

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

Ожирение устойчиво ассоциируется с развитием целого ряда хронических заболеваний, приводящих к снижению качества жизни пациентов, инвалидизации и смерти. В статье рассматривается взаимосвязь между ожирением и заболеванием опорно-двигательного аппарата, описываются механизмы, при помощи которых ожирение способствует развитию остеоартроза. Показано, что снижение массы тела может замедлить прогрессирование остеоартроза. Представлен собственный опыт немедикаментозного и медикаментозного лечения ожирения с применением орлистата у 50 больных с остеоартрозом коленных суставов второй и третьей стадии. Полученные результаты продемонстрировали, что добавление орлистата (препарата Ксеникал®) к стандартной схеме лечения остеоартроза приводит к выраженному снижению массы тела и уменьшению клинических проявлений остеоартроза. Был сделан вывод, что препараты, оказывающие влияние на снижение массы тела, необходимо включать в схему лечения пациентов с остеоартрозом и ожирением.

Ключевые слова: ожирение, остеоартроз, орлистат

В XXI в. ожирение признано одной из самых распространенных проблем здравоохранения многих стран мира, в том числе России. Согласно эпидемиологическим прогнозам, к 2025 г. им будут страдать 40% мужчин и 50% женщин [1, 2].

Данная патология развивается при увеличении потребления пищи и снижении расхода энергии, то есть является результатом нарушения энергетического баланса. Уже давно ожирение рассматривается не как избыток жировой ткани в организме, а как хроническое рецидивирующее заболевание, ассоциированное с рядом

серьезных осложнений (табл. 1). Ожирение способствует развитию дислипидемии и атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) 2 типа, артериальной гипертензии (АГ), синдрома ночного апноэ, заболеваний опорно-двигательной системы и других патологий, приводящих к потере трудоспособности и снижающих качество и продолжительность жизни.

Остеоартроз и ожирение

Заболевания опорно-двигательной системы часто сочетаются с ожирением. Так, среди пациентов с избыточной массой тела достаточно

высока распространенность остеоартроза – хронического дегенеративно-дистрофического заболевания суставов [3–5]. Кроме того, патологии опорно-двигательного аппарата являются неизбежным следствием ожирения. Известно, что ожирение нередко предшествует развитию остеоартроза коленных суставов [6, 7]. У пациентов с ожирением риск развития последнего в восемь раз выше, чем у пациентов с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [7]. Ожирение также ассоциируется с увеличением риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов [8]. При этом высокий ИМТ оказывает более выраженное влияние на развитие остеоартроза, а не на его прогрессирование [4, 9].

Ожирение в значительной степени обуславливает прогрессирование рентгенологических изменений суставов, таких как сужение суставной щели и увеличение размеров остеофитов [10].

Установлена также связь между ожирением и интенсивностью боли при остеоартрозе коленных суставов [11]. В исследовании, проведенном М.А. Cimmino и соавт., участвовало 2764 врача общей практики, каждый из которых последовательно набирал десять пациентов с симптоматическим остеоартрозом, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) [12]. Боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и была максимальной у лиц с ос-



теоартрозом коленных суставов и ожирением. При коксартрозе и остеоартрозе суставов кистей в сочетании с ожирением боль была менее выраженной.

Результаты исследования R. Marks продемонстрировали, что у больных остеоартрозом коленных суставов и ожирением интенсивность боли была выше, чем у пациентов с низким ИМТ ($p < 0,05$) [13].

S.K. Tapanas и соавт. наблюдали за 250 больными остеоартрозом коленных суставов в течение двух лет. Исследователи установили, что повышение массы тела более чем на 5% сопровождается усилением боли в среднем на 27,1 мм, скованности на 18,4 мм и функциональной недостаточности на 99,3 мм (по ВАШ) [14].

Кроме того, при ИМТ > 30 кг/м² риск развития остеоартроза коленных суставов в четыре раза выше, чем при ИМТ 25 кг/м² [15].

В работе D.J. Hart и T.D. Spector, включавшей 1000 женщин, выявлено, что относительный риск развития одностороннего и двустороннего остеоартроза коленных суставов, по данным рентгенологического исследования, у лиц с ИМТ $> 26,4$ кг/м² составил 6,2 и 18,0 соответственно по сравнению с лицами с ИМТ $< 23,4$ кг/м² [16].

Ожирение оказывает влияние и на прогноз остеоартроза [17, 18]. В Великобритании 27 и 69% случаев артропластики бедра и колена у пациенток среднего возраста были связаны с ожирением [3].

Характерной особенностью остеоартроза у лиц с ожирением является потеря хрящевой ткани.

Сложность патогенеза остеоартроза обусловлена строением хрящевой ткани, основные функции которой заключаются в адаптации сустава к механической нагрузке (сжатие при нагрузке и восстановление при ее снятии) и обеспечении движения в суставе без трения суставных поверхностей [3, 4]. Суставной хрящ на 98% состоит из соединительнотканного матрикса, основными компонентами которого являются коллагеновые волокна, преимущественно второ-

Таблица 1. Заболевания и состояния, обусловленные ожирением

Системы, органы, новообразования	Заболевания, состояния
Сердечно-сосудистая система	ИБС АГ Застойная сердечная недостаточность Тромбоземболии Варикозная болезнь вен
Дыхательная система	Одышка Дыхательная недостаточность Синдром ночного апноэ
Желудочно-кишечный тракт	Желчнокаменная болезнь Гастроэзофагеальный рефлюкс Синдром раздраженного кишечника Неалкогольная жировая болезнь печени
Мочеполовая система	Хронические инфекции мочевыводящих путей Гипогонадизм Нарушение менструального цикла Гирсутизм Эректильная дисфункция
Опорно-двигательная система	Синдром хронической боли в спине Остеоартриты Малоподвижность
Нервная система	Внутричерепная гипертензия Мозговой инсульт Депрессия
Эндокринная система	Инсулинорезистентность Нарушение толерантности к глюкозе СД 2 типа Бесплодие Синдром поликистозных яичников Дислипидемия
Кожа	Целлюлит Гнойничковые инфекции кожи Плохое заживление ран Отеки Лимфостаз Потливость
Новообразования	Рак эндометрия, груди (особенно в период климактерия), почек, желчного пузыря, кишечника, предстательной железы

го типа. Остальное пространство заполнено гиалуроновой кислотой и сульфатированными протеогликанами. Ключевая роль в поддержании равновесия между анаболическими и катаболическими процессами отводится клеточным элементам хряща – хондроцитам [19].

Повреждение хондроцитов связано с активацией специфических рецепторов на мембране (рецепторы к интерлейкину (ИЛ) 1, лептину, фибронектину). Они запускают синтез провоспалительных и деструктивных медиаторов, опосредованный белками ядерного фактора транскрипции каппа-

би (NF-κB). Имеет также значение увеличение продукции цитокинов, которые стимулируют синтез протеаз, активатора плазминогена, простагландина E и, с одной стороны, способствуют пролиферации синовиальных клеток, с другой – подавляют синтез коллагена и протеогликанов хондроцитами [15, 19, 20]. При остеоартрозе происходит гиперпродукция хондроцитами циклооксигеназы 2, фермента, индуцирующего синтез простагландинов, принимающих участие в развитии воспаления, и индуцибельной формы оксида азота (NO), оказывающего токсическое воздействие на хрящ и ин-



дуцирующего апоптоз хондроцитов [15, 16, 21] (рис. 1).

Существует несколько точек зрения на механизмы развития остеоартроза при ожирении [15].

Одна точка зрения – при избыточной массе тела суставы подвергаются повышенной механической нагрузке. На поверхности хондроцитов обнаружены механорецепторы, чувствительные к давлению и связанные с внеклеточным матриксом сигнальным каскадом. Ожирение, предположительно, может индуцировать повреждение хряща через активацию этих рецепторов [21].

Другая точка зрения – существуют иные механизмы, связанные с ожирением и способные изменить метаболизм хрящевой, костной ткани. Речь, в частности, идет о роли метаболических нарушений, обусловленных инсулинорезистентностью (ИР) [3, 18, 22, 23]. Жировая ткань, будучи эндокринным органом, секретирует большое количество цитокинов,

хемокинов и пептидов, осуществляющих важные физиологические функции в организме. Обладая паракринным, аутокринным и эндокринным механизмом действия, адипоцитокينات влияют на метаболизм углеводов, жиров, процессы воспаления, свертывания, иммунный ответ, ангиогенез, процессы в костной, хрящевой тканях и др. [2, 15, 24]. Для сравнения – у худого взрослого человека в организме порядка 35 млрд адипоцитов, у тучного – 125 млрд.

Нарушение регуляции синтеза и секреции сигнальных веществ жировой тканью может служить связующим звеном между ожирением, ИР и заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Однако риск развития сопутствующих ожирению патологических состояний в значительной степени определяется особенностями отложения жировой ткани в организме [24].

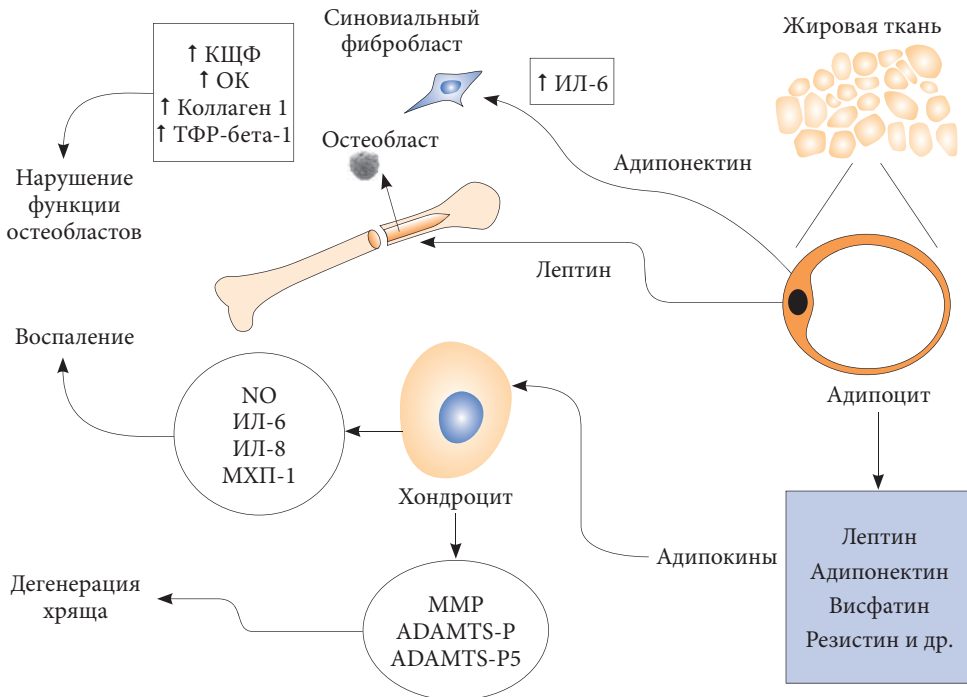
Наиболее опасно абдоминальное отложение жира (окружность та-

лии (ОТ) у мужчин – более 94 см, у женщин – более 80 см). В абдоминальном жире очень активно протекают метаболические процессы. Адипоциты абдоминального жира в отличие от адипоцитов подкожного жира имеют высокую плотность и чувствительность к бета-адренорецепторам (особенно бета-3-адренорецепторам), рецепторам кортизола и андрогенов и низкую плотность и чувствительность к инсулиновым рецепторам и альфа-адренорецепторам. Незначительное влияние инсулина повышает продукцию свободных жирных кислот в абдоминальной жировой ткани.

При ИР снижаются биологические эффекты инсулина в различных органах и тканях. Для ее компенсации требуется увеличение количества инсулина. Развивающаяся компенсаторная гиперинсулинемия приводит к усилению поглощения глюкозы периферическими тканями, а также уменьшению продукции глюкозы печенью. Таким образом некоторое время поддерживается нормальный уровень глюкозы крови.

Как было сказано ранее, гиперинсулинемия необходима для преодоления ИР. В то же время это патологический процесс, способствующий развитию метаболических, гемодинамических и системных нарушений. Изменение метаболизма инсулина при ожирении ассоциируется с ухудшением анаболических процессов в хондроцитах (с учетом их чувствительности к инсулину) [1, 25].

Среди адипоцитокинов особая роль отводится лептину. Установлено, что помимо регуляции пищевого поведения данный пептид выполняет и другие важные функции, например участвует в метаболизме хрящевой ткани [20]. Наличие рецепторов лептина в семействе клеток мезенхимального происхождения, к которому относятся хондробласты/хондроциты, остеобласты/остеоциты и клетки макрофагального ряда, обеспечивает эндокринную, паракринную и аутокринную регуляцию, осуществляемую этим гормоном



Примечание. КЩФ – кислая щелочная фосфатаза, ОК – остеокальцин, NO – оксид азота, МХП-1 – мезенхимальный хемоцитарный протеин 1, ADAMTS – ADAM-протеазы (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs).

Рис. 1. Взаимосвязь между жировой и хрящевой тканью



в структурах, формирующих суставы [22].

Лептин воздействует на Т-клетки как модулятор, поэтому играет важную роль в патогенезе ряда воспалительных заболеваний, включая дегенеративные и воспалительные заболевания суставов [23]. Так, в исследовании Н. Dumond и соавт. обнаружено, что у пациенток с остеоартрозом гиперэкспрессия лептина в хрящевой ткани коррелирует со степенью разрушения хряща [22]. При избыточной продукции лептина замедляется синтез продуктов хрящевого матрикса. В эксперименте лептин индуцирует апоптоз хондроцитов, что приводит к потере хрящевой ткани. Как провоспалительный медиатор, лептин посредством NF- κ B стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами, макрофагами, хондроцитами. Это приводит к активации металлопротеиназы и апоптозу хондроцитов в хрящевой ткани [20]. Внутрисуставные инъекции лептина стимулируют анаболические процессы и активируют синтез ростовых факторов в хряще и хондроцитах [26].

Лептин участвует в воспалительном ответе и может увеличивать продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов.

В целом характер влияния лептина на ткани опорно-двигательного аппарата зависит как от его концентрации, так и от присутствия целого ряда гормонально-метаболических факторов в циркуляции и средах, непосредственно окружающих клетки хрящевой и костной ткани [1]. Через систему провоспалительных цитокинов лептин может способствовать потере хрящевой ткани, через стимуляцию синтеза факторов роста клетками мезенхимальной ткани в суставах – активному новообразованию хрящевых клеток, формированию хрящевых выростов и их оссификации (образованию остеофитов).

G. Miller и соавт. изучали взаимосвязь уровня сывороточного лептина, ожирения и прогрессирования остеоартроза коленных суставов у пациентов старше 60 лет с ИМТ 28,0 кг/м² и более [27]. Результаты

исследования свидетельствуют, что снижение уровня сывороточного лептина – один из механизмов замедления прогрессирования остеоартроза у пациентов с ожирением. Таким образом, лептин, по-видимому, является связующим звеном между остеоартрозом и ожирением, при котором всегда возрастает его тканевый и системный уровень. Лептин способствует повышению концентрации провоспалительных и ростовых факторов, под влиянием которых происходят деструктивные процессы в тканях скелета. В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое подострое системное воспаление, что связано с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов как адипоцитами, так и макрофагами жировой ткани (например, ИЛ-1-бета, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), С-реактивного белка). При этом количество макрофагов, мигрирующих в жировую ткань (особенно в абдоминальную), тем больше, чем выше выраженность ИР [2, 24]. Это вносит весомый вклад в развитие остеоартроза, который характеризуется как низковоспалительное заболевание [1, 3, 16]. Воспаление усиливает разрушение хряща, поскольку провоспалительные цитокины способствуют высвобождению хондроцитами матриксных металлопротеаз (ММЗ), активаторов плазминогена, повреждающих коллаген и протеогликаны хряща [28].

Отметим, что экспрессия ФНО-альфа более выражена в адипоцитах абдоминальной жировой ткани [24]. Стимулируя пролиферацию

фибробластов, синтез простагландинов, фактора активации тромбоцитов, супероксидных радикалов и подавляя синтез коллагена и протеогликанов, ФНО-альфа усиливает деструктивные эффекты в суставных структурах. Существенное влияние на прогрессирование дегенерации хряща при остеоартрозе оказывает нарушение синтеза или действия анаболических медиаторов: инсулиноподобного фактора роста 1 и трансформирующего фактора роста бета (ТФР-бета), активность которых связана с репарацией хрящевой ткани.

Следовательно, избыточная жировая ткань (особенно абдоминальная) ассоциируется с дегенерацией хряща, развитием воспаления в суставах и прогрессированием остеоартроза. В свою очередь снижение массы тела приводит к уменьшению содержания различных маркеров воспаления, что положительно влияет на течение остеоартроза.

Лечение ожирения

Терапия ожирения – сложная задача, для решения которой требуется системный подход.

Современные подходы к лечению ожирения предполагают использование немедикаментозных методов терапии, которые при необходимости дополняются медикаментозными (табл. 2).

Основными целями лечения наряду со снижением массы тела являются предотвращение или улучшение течения сопутствующих заболеваний, максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, повышение качества жизни [2, 27].

Таблица 2. Лечение ожирения в зависимости от ИМТ

Лечение	ИМТ, кг/м ²				
	25,0–26,9	27,0–29,9	30,0–34,9	35,0–39,9	≥ 40,0
Немедикаментозное: ■ низкокалорийное питание ■ физические упражнения ■ изменение поведения	+	+	+	+	+
Медикаментозное	–	Коморбидные состояния	+	+	+
Хирургическое	–	–	–	Коморбидные состояния	+



Для улучшения состояния пациентов с ожирением не обязательно стремиться к достижению идеальной массы тела. Клинически значимое снижение массы тела составляет 5% от исходного [9]. Для пациентов с ИМТ более 35 кг/м² – на 10% от исходного. После достижения результата необходимо осуществлять меры по длительному его поддержанию и предупреждению рецидивов. Уменьшение массы тела и отрицательный энергетический баланс достигаются за счет снижения физиологической калорийности рациона – на 500–600 ккал/сут. Содержание жира не должно превышать 25–30% от суточной калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров – менее 7–10%, полиненасыщенных – до 10%, мононенасыщенных – менее 20%, холестерина – менее 300–200 мг, клетчатки – более 20–25 г/сут. Потребление медленноусвояемых углеводов должно составлять 55–60%, белков – 15% от общей калорийности рациона. Рекомендуется также умеренное потребление соли – до 5 г/сут.

Пациенты должны ежедневно заполнять дневник питания, в котором указываются все приемы пищи, полный перечень продуктов и их объем, количество потребленной жидкости. Это помогает контролировать эффективность снижения массы тела.

Больным могут быть назначены регулярные физические нагрузки умеренной интенсивности (дозированная ходьба, плавание, велотренажер четыре-пять занятий в неделю по 30–45 минут), поскольку в начале терапии они часто не в состоянии заниматься длительно и интенсивно. Необходимо также помнить, что активная физическая нагрузка (более 10 000 шагов в день) способствует структурным изменениям в коленных суставах, особенно у пациентов с остеоартрозом, осложненным повреждением мениска или костного мозга (по данным магнитно-резонансной томографии). Таким больным следует избегать интенсивных физических нагрузок и выбирать альтернативные методы снижения массы тела.

Для пациентов с остеоартрозом и ожирением проведение мероприятий по снижению массы тела является первоочередной задачей как с точки зрения механической нагрузки, так и с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Коррекция массы тела позволит уменьшить болевой синдром в пораженных суставах, замедлить прогрессирование остеоартроза, а также значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что у лиц с ожирением и остеоартрозом коленных суставов нетрудоспособность, обусловленная заболеванием опорно-двигательного аппарата, может быть значительно снижена благодаря уменьшению массы тела на 5,1%. В исследовании D. Felson и соавт., включавшем 800 женщин, продемонстрировано, что уменьшение ИМТ на 2 кг/м² в течение десяти лет снизило риск развития остеоартроза более чем на 50%.

К сожалению, приходится констатировать, что среди пациентов, снизивших массу тела с помощью немедикаментозных методов лечения, около двух третей вновь прибавляют ее в течение года и больше – в последующие пять лет, в некоторых случаях масса тела становится даже больше исходной [16, 29].

Лишь 4–5% больных ожирением могут достигать положительных результатов без фармакотерапии. Медикаментозная терапия проводится при ИМТ ≥ 30 кг/м² и ИМТ ≥ 27 кг/м² в случае наличия связанных с ожирением патологических состояний и факторов риска [25].

Применение препаратов не только повышает приверженность пациентов немедикаментозному лечению, но и способствует достижению более эффективного снижения массы тела и его поддержанию в течение длительного периода.

Изучение влияния снижения массы тела на течение остеоартроза

Настоящее исследование проведено с целью оценить эффектив-

ность терапии оригинальным препаратом орлистат в отношении снижения массы тела у пациентов с остеоартрозом коленных суставов второй и третьей стадии.

Задачи исследования:

- ✓ изучить влияние снижения массы тела на клинические проявления патологии (боль, скованность, функцию суставов);
- ✓ изучить динамику качества жизни больных.

Материал и методы

Было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности орлистата (препарат Ксеникал) у пациенток с остеоартрозом коленных суставов и ожирением. Длительность лечения – шесть месяцев.

В исследовании приняли участие 50 пациенток от 45 до 65 лет с тиббиофemorальным остеоартрозом коленных суставов (согласно критериям ACR) второй и третьей стадии по критериям Kellgren – Lawrence, отвечавших критериям включения: ИМТ > 30 кг/см², боль при ходьбе в коленных суставах по ВАШ более 40 мм, ОТ ≥ 80 см.

Критерии исключения:

- ✓ травма коленного сустава в период до трех месяцев до начала исследования;
- ✓ внутрисуставное введение любых препаратов в течение шести недель до начала исследования;
- ✓ клинические признаки синовита коленного сустава;
- ✓ вторичный гонартроз;
- ✓ противопоказания к приему орлистата (синдром мальабсорбции, холестаз, гиперчувствительность к препарату или его компонентам);
- ✓ СД 1 и 2 типов в стадии декомпенсации;
- ✓ отсутствие письменного согласия на участие в исследовании.

Пациентки были рандомизированы на две равные группы – по 25 человек. Принцип рандомизации – первый-второй. Каждая участница под нечетным номером помимо немедикаментозного лечения ожирения (гипокалорийная диета и повышение физической



активности) получала препарат Ксеникал (первая группа), под четным – только немедикаментозную терапию. Все больные также лечили остеоартроз по стандартной схеме.

Ксеникал в дозе 120 мг (одна капсула) принимался три раза в день – до еды, во время или не позднее чем через час после еды.

Всем пациенткам была рекомендована диета с калорическим дефицитом 500–600 ккал по сравнению с расчетным показателем. Содержание жиров < 30%, углеводов – 50–55%, белков – 15–20%.

Кроме того, участницы в течение шести месяцев заполняли дневник питания, где ежедневно отражали рацион, калорийность, количество жира в граммах.

Проводилась консультация эндокринолога, где обсуждалась коррекция рациона питания и физической активности. Всем пациенткам были даны разъяснения по изменению образа жизни.

На фоне диетотерапии участникам исследования было рекомендовано проводить мероприятия, направленные на повышение двигательной активности. Даны разъяснения по выполнению изометрических упражнений, которые способствуют повышению силы мышц. Показан комплекс упражнений, направленных на укрепление четырехглавой мышцы бедра. Оценка эффективности терапии проводилась по следующим параметрам:

- ✓ динамика индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index);
- ✓ снижение массы тела (в % от исходной), а также ОТ (в см), окружности бедер (ОБ) (в см) и соотношения ОТ/ОБ;
- ✓ динамика качества жизни по ВАШ.

Участницы приходили на амбулаторный осмотр в Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой один раз в месяц.

Ежемесячно измерялись рост, масса тела, определялись ИМТ, ОТ, ОБ и соотношение ОТ/ОБ, заполнялись опросники WOMAC,

оценивалось качество жизни по ВАШ.

Индекс массы тела определялся согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на основании классификации массы тела по ИМТ (табл. 3 (ВОЗ, 1997)). ИМТ рассчитывали путем деления показателя массы тела в килограммах на показатель роста человека, выраженный в метрах и возведенный в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Индекс WOMAC – опросник для самостоятельной оценки пациентами выраженности боли (в покое и при ходьбе – пять вопросов), скованности (длительность и выраженность – два вопроса) и функциональной недостаточности в повседневной жизни (17 вопросов). По ВАШ оценку проводят в см – от 0 (нет симптомов/ограничений) до 10 (максимальная выраженность симптомов/ограничений), затем все показатели суммируют.

Качество жизни (состояние здоровья) определялось по ВАШ – от 0 до 100 мм (0 соответствует наихудшему состоянию, 100 – наилучшему).

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Обработка данных – методом описательной статистики, для сравнения групп использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В таблице 4 представлена клиническая характеристика завершивших исследование.

Необходимо отметить, что пациентки второй группы начиная со второго визита к врачу неоднократно отказывались от продолжения участия в исследовании, мотивируя это неэффективностью диетотерапии в отношении уменьшения болей в коленных суставах.

Таблица 3. Классификация ожирения в зависимости от ИМТ

Тип массы тела	ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит	< 18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная	18,5–24,9	Обычный
Избыточная (предождение)	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение первой степени	< 30,0–34,9	Высокий
Ожирение второй степени	< 35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение третьей степени	> 40,0	Чрезвычайно высокий

Таблица 4. Клиническая характеристика пациенток с ожирением

Параметры	Первая группа (n = 23)	Вторая группа (n = 17)
Средний возраст, лет ($p = 0,102$)	54,5 ± 6,5	57,30 ± 5,03
Масса тела, кг ($p = 0,823$)	104,4 ± 11,2	102,9 ± 17,5
ИМТ, $\text{кг}/\text{см}^2$ ($p = 0,536$)	40,5 ± 4,9	39,3 ± 5,5
Стадия гонартроза по критериям Kellgren – Lawrence, абс. (%):		
вторая стадия	22 (95%)	14 (82%)
третья стадия	1 (5%)	3 (18%)
Длительность заболевания, лет ($p = 0,392$)	7,3 ± 4,5	6,3 ± 3,1
ОТ, см ($p = 0,168$)	110,4 ± 7,9	114,6 ± 10,4
ОБ, см ($p = 0,407$)	128,5 ± 10,7	132,9 ± 19,0
Соотношение ОТ/ОБ	0,86 ± 0,05	0,86 ± 0,06
Индекс WOMAC, мм:		
■ боль ($p = 0,22$)	233 ± 99	266 ± 53
■ скованность суставов ($p = 0,012$)	86 ± 54	130 ± 49
■ функциональная недостаточность ($p = 0,036$)	843 ± 324	1056 ± 282
■ суммарное значение ($p = 0,031$)	1159 ± 443	1453 ± 358
Качество жизни по ВАШ, мм ($p = 0,078$)	48,0 ± 16,6	40,3 ± 10,1

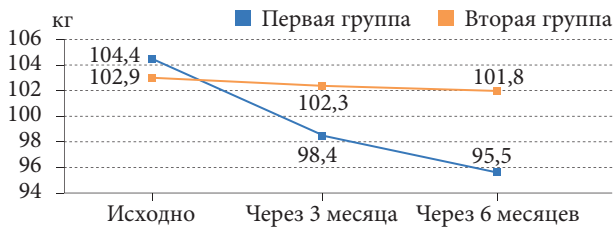


Рис. 2. Динамика снижения массы тела

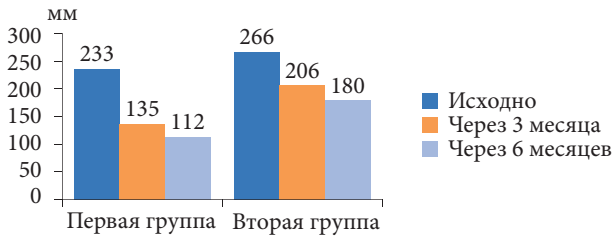


Рис. 3. Динамика выраженности боли по индексу WOMAC

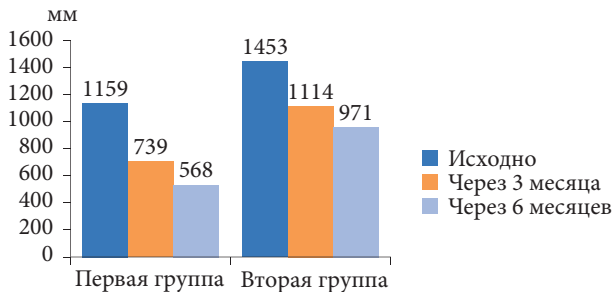


Рис. 4. Динамика суммарного значения индекса WOMAC

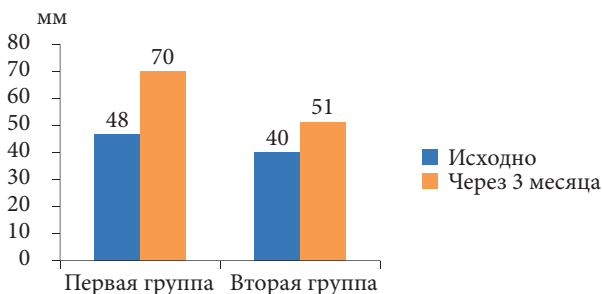


Рис. 5. Динамика качества жизни по ВАШ

В связи с этим набор участниц во вторую группу был затруднен. Выбывшим пациенткам подбирали замену.

Снижение массы тела зафиксировано в обеих группах (рис. 2). Наиболее выраженным оно было в первой группе – 9,05% (в среднем на 9,5 кг) против -1,02% (в среднем на 1 кг) во второй (p = 0,05). Необходимо отметить, что у пациентов первой группы уже через три месяца лечения масса тела уменьшилась на 5,8% от исходной.

Аналогичные изменения наблюдались в отношении ИМТ. В первой группе показатель снизился на 9%, во второй – на 1,8% (p < 0,05). В первой группе у 52% пациенток выявлено ожирение третьей степени, у 39% – второй и у 8,7% – первой степени. На фоне терапии Ксеникалом количество участниц с ожирением третьей степени сократилось на 15%.

В обеих группах на фоне лечения отмечено снижение ОТ и ОБ. Однако у принимавших Ксеникал ОТ уменьшилась на 7%, у 15 из них – более чем на 6,4 см (p < 0,05). В группе немедикаментозной терапии ОТ сократилась на 2,7%, в среднем на 3 см по сравнению с исходными данными. Окружность бедер в первой группе снизилась на 7,8%, во второй – на 5,4% (p = 0,05).

На фоне проведенного лечения изменились значения индекса WOMAC. Так, выраженность боли в первой группе снизилась на 52% и была достоверно ниже (p = 0,006), чем во второй группе (-32,4%) (рис. 3).

Скованность в наиболее болезненном коленном суставе была достоверно (p = 0,001) ниже у принимавших Ксеникал. Этот показатель в первой группе снизился на 47,4%, во второй – на 36,5%.

Изменения наблюдались и в отношении функциональной недостаточности. В динамике функциональная недостаточность в первой группе оказалась достоверно ниже, чем во второй – -51,3 и -33% соответственно (p = 0,003).

Через шесть месяцев суммарное значение индекса WOMAC в результате снижения массы тела уменьшилось в обеих группах – на 51 и 33% соответственно, однако достоверно было ниже в группе, получавшей Ксеникал (p = 0,002) (рис. 4). При этом в первой группе динамика индекса WOMAC отмечалась уже через три месяца терапии – -36% от исходных значений. На фоне терапии ожирения качество жизни пациентов обеих групп стало выше. В группе пациенток с гонартрозом и высоким ИМТ, получавших медикаментозное лечение, зафиксировано значимое улучшение качества жизни (p < 0,001) (рис. 5).

Результаты исследования продемонстрировали, что добавление Ксеникала к стандартной терапии остеоартроза приводит к выраженному снижению массы тела и уменьшению его клинических проявлений. Поэтому препараты, оказывающие влияние на массу тела, необходимо включать в схему лечения пациентов с остеоартрозом и ожирением. ☼

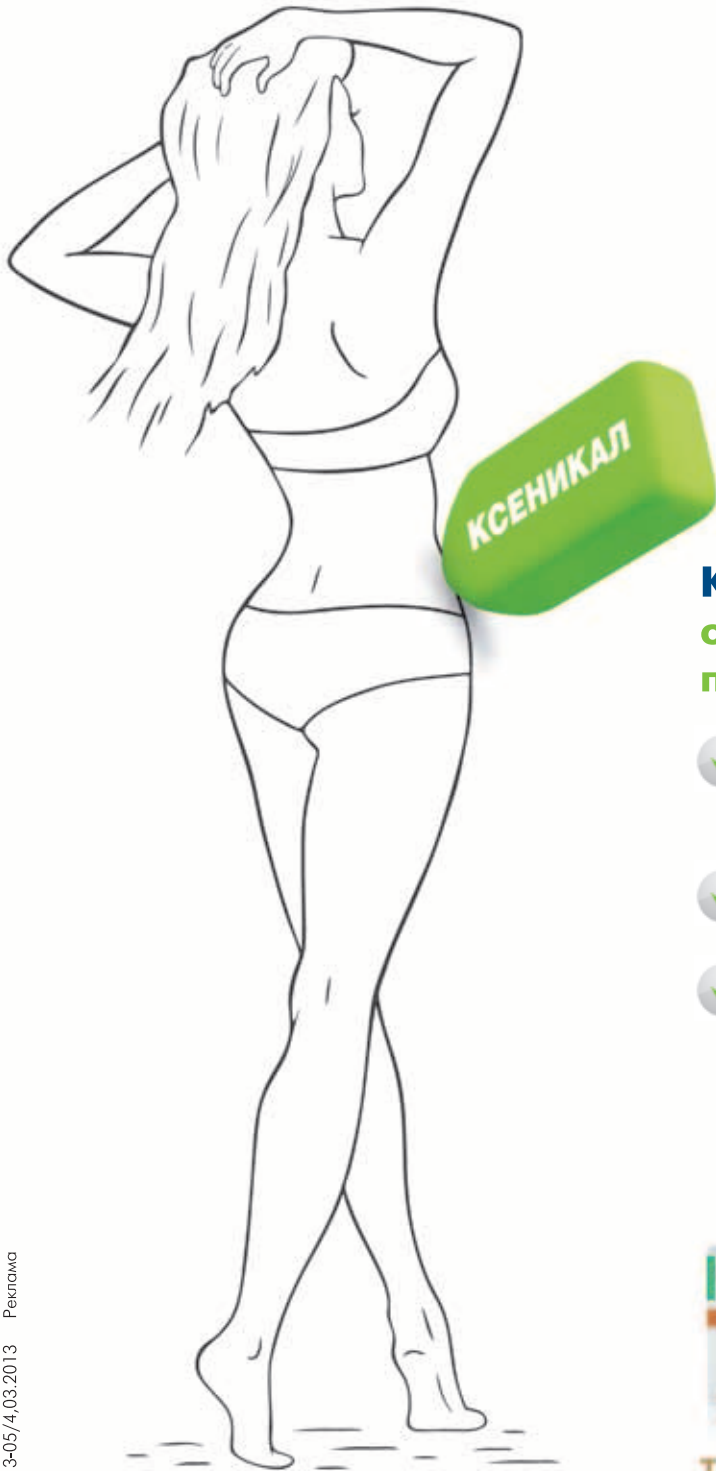
Литература

1. Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J. et al. Body weight and mortality among women // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. № 11. P. 677–685.
2. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Obesity // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. № 8. P. 591–602.
3. Насонова В.А., Мендель О.И., Денисов Л.Н. и др. Остеоартроз и ожирение: клиничко-патогенетические взаимосвязи // Профилактическая медицина. 2011. № 1. С. 29–37.
4. Cicuttini F.M., Baker J.R., Spector T.D. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in wom-

en: a twin study // J. Rheumatol. 1996. Vol. 23. № 7. P. 1221–1226.

5. Reijman M., Pols H.A., Bergink A.P. et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study // Ann. Rheum. Dis. 2007. Vol. 66. № 2. P. 158–162.
6. Toivanen A.T., Heliövaara M., Impivaara O. et al. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis – a population-based study with a follow-up of 22 years // Rheumatology (Oxford). 2010. Vol. 49. № 2. P. 308–314.
7. Lohmander L.S., Gerhardsson de Verdier M., Rolloff J. et al. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a popula-

ИСКУССТВО УБИРАТЬ ЛИШНЕЕ



КСЕНИКАЛ – единственный оригинальный швейцарский препарат, который:

- ✓ **Снижает до 16% от исходного веса за первый год терапии с максимальным эффектом в первые 3 месяца терапии¹**
- ✓ **Поддерживает достигнутый результат и препятствует повторной прибавке веса^{2,3}**
- ✓ **Помогает Вашим пациентам контролировать количество жиров в рационе⁴**



2013-05/4.03.2013 Реклама

КСеникал (Орлистат). **Регистрационный номер:** П N014903/01. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор липаз ЖКТ. **Код АТХ:** [A08AB01]. **Показания:** длительная терапия у больных с ожирением или пациентов с избыточной массой тела (МТ), в том числе имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой (УГД). В комбинации с гипогликемическими препаратами или УГД у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с избыточной МТ или ожирением. **Противопоказания:** синдром хронической мальабсорбции, холестаза, повышенная чувствительность к препарату. **Беременность и период кормления грудью:** из-за отсутствия клинических данных КСеникал не следует назначать беременным и/или принимать во время кормления грудью. **Способ применения и дозы:** у взрослых и детей старше 12 лет с ожирением или избыточной МТ в сочетании с УГД, а также в комбинации с гипогликемическими препаратами или УГД у взрослых с СД 2-го типа с избыточной МТ или ожирением рекомендованная доза орлистата составляет 1 капсулу 120 мг с каждым основным приемом пищи 3 раза в сутки. **Условия хранения:** список Б. Хранить при температуре не выше +25 °С в защищенном от влаги и недоступном для детей месте.

Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата КСЕНИКАЛ.

1. Rissanen A et al. INT J Obes. 2003. 27. 103-109; 2. Sjostrom L et al. Lancet. 1998 jul 18; 3. Torgerson JS et al. Diabetes Care 2004, Jan; 4. Zhi J et al. Clin Pharmacol Ther. 1994, Jul; 56 (1):82-5



ЗАО «Радуга Продакшн»
197229 Санкт-Петербург,
ул. 3-я Конная Лахта, д. 48, корп. 7
Тел. (812) 324-31-86
Факс (812) 324-31-87
e-mail: info@raduga-production.ru

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария):
Россия, 107031, Москва, Трубная площадь, дом 2,
Бизнес-Центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99. Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru





- tion-based prospective cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 4. P. 490–496.
8. *Felson D.T., Lawrence R.C., Dieppe P.A. et al.* Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 133. № 8. P. 635–646.
 9. *Coggon D., Reading I., Croft P. et al.* Knee osteoarthritis and obesity // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001. Vol. 25. № 5. P. 622–627.
 10. *Reijman M., Pols H., Bergink A.P. et al.* Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 2. P. 158–162.
 11. *Cimmino M.A., Scarpa R., Caporali R. et al.* Body mass and osteoarthritic pain: results from a study in general practice // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013. Vol. 31. № 6. P. 843–849.
 12. *Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al.* The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip // *Arthritis Rheum.* 1991. Vol. 34. № 5. P. 505–514.
 13. *Marks R.* Obesity profiles with knee osteoarthritis: correlation with pain, disability, disease progression // *Obesity (Silver Spring)*. 2007. Vol. 15. № 7. P. 1867–1874.
 14. *Tanamas S.K., Wluka A.E., Davies-Tuck M. et al.* Association of weight gain with incident knee pain, stiffness, and functional difficulties: a longitudinal study // *Arthritis Care Res.* 2013. Vol. 65. № 1. P. 34–43.
 15. *Lementowski P.W., Zelicof S.B.* Obesity and osteoarthritis // *Am. J. Orthop. (Belle Mead N.J.)*. 2008. Vol. 37. № 3. P. 148–151.
 16. *Hart D.J., Spector T.D.* The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford Study // *J. Rheumatol.* 1993. Vol. 20. № 2. P. 331–335.
 17. *Lago R., Gómez R., Lago F. et al.* Leptin beyond body weight regulation – current concepts concerning its role in immune function and inflammation // *Cell. Immunol.* 2008. Vol. 252. № 1–2. P. 139–145.
 18. *Lago R., Gomez R., Otero M. et al.* A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes // *Osteoarthritis Cartilage*. 2008. Vol. 16. № 9. P. 1101–1109.
 19. *Buckwalter J.A., Mankin H.J., Grodzinsky A.J.* Articular cartilage and osteoarthritis // *Instr. Course Lect.* 2005. Vol. 54. P. 465–480.
 20. *Goldring M.B., Berenbaum F.* The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004. № 427. Suppl. P. S37–S46.
 21. *Pottie P., Presle N., Terlain B. et al.* Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 11. P. 1403–1405.
 22. *Dumond H., Presle N., Terlain B. et al.* Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* 2003. Vol. 48. № 11. P. 3118–3129.
 23. *Hainer V., Kabrnova K., Aldhoon B. et al.* Serotonin and norepinephrine reuptake inhibition and eating behavior // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1083. P. 252–269.
 24. *Tchernot A., Despers J.P.* Pathophysiology of human visceral obesity: an update // *Physiol. Rev.* 2013. Vol. 93. № 1. P. 359–404.
 25. *Tatari H.* The structure, physiology, and biomechanics of articular cartilage: injury and repair // *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* 2007. Vol. 41. Suppl. 2. P. 1–5.
 26. *Otero M., Lago R., Gómez R. et al.* Leptin: a metabolic hormone that functions like a proinflammatory adipokine // *Drug News Perspect.* 2006. Vol. 19. № 1. P. 21–26.
 27. *Miller G.D., Nicklas B.J., Loeser R.F.* Inflammatory biomarkers and physical function in older, obese adults with knee pain and self-reported osteoarthritis after intensive weight-loss therapy // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008. Vol. 56. № 4. P. 644–651.
 28. *Sokolove J., Lepus C.M.* Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2013. Vol. 5. № 2. P. 77–94.
 29. *Rahmouni K., Correia M.L., Haynes W.G. et al.* Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms // *Hypertension*. 2005. Vol. 45. № 1. P. 9–14.

The Role of Weight Loss in the Relief of Pain in Osteoarthritis

A.M. Mkrtumyan, I.V. Solovyova

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

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

Obesity consistently associated with the development of a number of chronic diseases, leading to a decrease in quality of life, disability and death. The article examines the connection between obesity and disease of the musculoskeletal system, describes the mechanisms by means of which obesity leads to the development of osteoarthritis. It is evident that reduction of body mass can slow the progression of osteoporosis. The own experience of non-pharmacological and pharmacological treatment of obesity with the use of orlistat in 50 obese patients with osteoarthritis of the knee II-III stage is presented. Our results showed that the addition of orlistat to standard osteoarthritis scheme leads to significant reduction in weight and reduction of clinical manifestations of osteoarthritis. According to the above, the drugs that have impact on weight loss, should be included in the treatment regimen of patients with osteoarthritis and obesity.

Key words: obesity, osteoarthritis, orlistat

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



~ Только НОВИНКИ ~

~ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки ~

~ Подарки и СКИДКИ покупателям ~

~ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

Зайдите к нам!



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр эндокринологии

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

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз: подходы к диагностике и лечению

Н.М. Платонова¹, Е.В. Бирюкова²

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

Амиодарон – высокоэффективный препарат для лечения разных видов аритмий. Препарат отличается высокой липофильностью, поэтому в больших количествах накапливается в различных тканях. В связи с этим его применение может вызвать ряд побочных эффектов, в том числе нарушение функции щитовидной железы.

В статье рассматриваются этиопатогенез, клинические особенности, современные методы диагностики амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АИТ), тактика лечения, обусловленная типом АИТ.

Ключевые слова: щитовидная железа, амиодарон, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, нарушение ритма сердца, тиреостатики, преднизолон

Амиодарон – антиаритмический препарат третьего класса, который широко используется в кардиологической практике [1]. Препарат обладает фармакологическими свойствами, характерными для всех четырех классов антиаритмических средств. Этим обусловлена его эффективность у пациентов с желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями ритма сердца, не ответивших на терапию другими препаратами [2, 3].

Однако у ряда больных амиодарон оказывает влияние на функцию щитовидной железы (ЩЖ) [4]. Высвобождаемый из препарата йод приводит к переизбытку данного химического элемента в организме. Взаимодействие с рецепторами тиреоидных гормонов, снижение эффекта трийодтиронина (Т3) на кардиомиоциты, цитотоксичес-

кое действие также определяют эффекты амиодарона на ЩЖ [5–7]. Необходимо отметить характерную особенность амиодарона и его метаболитов – длительный период полувыведения.

Дисфункция ЩЖ, развивающаяся у части пациентов при использовании амиодарона, становится серьезной клинической проблемой – отказ от применения препарата, особенно когда он назначается по жизненным показаниям.

В настоящей публикации обобщены данные последних исследований, посвященных выявлению предикторов и особенностей развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АИТ), по его диагностике и лечению.

Этиология и патогенез

Амиодарон – жирорастворимое производное бензофурана. Он

содержит 37% йода (75 мг йода в таблетке по 200 мг), структурно схож с гормонами ЩЖ, но не обладает их свойствами [8, 9]. При метаболизме из 200 мг препарата высвобождается примерно 6–9 мг неорганического йода. Это в 50–100 раз превышает суточную потребность. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения таковая составляет 150–200 мкг. Значительная часть препарата связывается с белками и липидами.

Амиодарон отличается высокой липофильностью и большим объемом распределения (60 л), вследствие чего накапливается во многих тканях (особенно в жировой) и имеет длительное антиаритмическое действие. Биодоступность амиодарона после перорального приема составляет 30–80%.

При длительном пероральном приеме амиодарона, когда создается тканевое депо, период полувыведения препарата и его активного метаболита дизэтиламиодарона (ДЭА) может достигать более 100 дней (амиодарон, ДЭА – $52 \pm 23,7$ и $61,2 \pm 31,2$ дня соответственно) [8]. В целом период полувыведения амиодарона подвержен значительным межличностным колебаниям.

После прекращения приема амиодарона его выведение из организма продолжается еще несколько месяцев. Поскольку препарат медленно накапливается в тканях и так же медленно выводится



из них, концентрация йода нормализуется только через шесть – девять месяцев после его отмены.

Длительный период полувыведения повышает риск медикаментозных осложнений, в частности амиодарон-индуцированных тиреопатий. Повышение соотношения ДЭА/амиодарон в плазме отмечается при развитии тиреотоксикоза, его снижение – при гипотиреозе, что доказывает превалирующую роль ДЭА при АИТ. Это может служить предиктором тиреоидной дисфункции [10].

Большую роль в реакции нормально функционирующей ЩЖ на избыточное поступление йода играет транзитный эффект Вольфа – Чайкова. За счет данного механизма блокируется органификация йодидов, образование тироксина (Т4) и Т3 на молекуле тиреоглобулина (ТГ). В результате в течение двух-трех недель незначительно повышается концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) и снижается уровень Т4. Далее из-за «ускользания» ЩЖ от этого феномена, по-видимому вследствие уменьшения экспрессии белка-переносчика йода – натрий-йодного симпортера, концентрация йодидов в органе снижается, блок устраняется, а синтез тиреоидных гормонов нормализуется [11].

При патологии ЩЖ нарушаются процессы физиологической саморегуляции, что, возможно, приводит к утрате эффекта Вольфа – Чайкова.

При длительном приеме амиодарона функционирование системы «гипоталамус – гипофиз – ЩЖ» изменяется посредством несколь-

ких механизмов [12, 13], индуцированных как йодом, так и специфическими свойствами препарата (табл. 1) [8].

Амиодарон подавляет активность 5'-дейодиназы 1-го типа в периферических тканях, уменьшает конверсию Т4 в Т3, что приводит к снижению сывороточного уровня свободного Т3 и повышению уровня свободного Т4 (эутиреоидная гипертироксинемия) [14]. Эутиреоидная гипертироксинемия встречается примерно у трети пациентов, получающих амиодарон. Эти изменения в отличие от АИТ не требуют коррекции. Следует напомнить, что диагноз АИТ не должен основываться только на обнаружении повышенных значений свободного Т4. Применение амиодарона нередко приводит к изменению концентрации ТТГ в сыворотке крови. За счет подавления активности 5'-дейодиназы 2-го типа уменьшается образование Т3 в гипофизе, что сопровождается клинически незначимым повышением уровня ТТГ.

На клеточном уровне амиодарон вследствие структурного сходства с Т3 действует как антагонист тиреоидных гормонов. Наиболее активный метаболит амиодарона ДЭА – как конкурентный ингибитор присоединения Т3 к альфа-1-Т3-рецептору и как неконкурентный ингибитор бета-1-Т3-рецептора. Известно, что альфа-1-Т3-рецепторы представлены преимущественно в сердечной и скелетной мускулатуре, бета-1-Т3-рецепторы – в печени, почках и мозге. Снижение поступления Т3 в кардиомиоциты оказывает выраженный антиаритми-

ческий эффект за счет изменения экспрессии генов ионных каналов и других функциональных белков [7, 15, 16].

Длительное применение амиодарона приводит к значительному снижению плотности бета-адренергических рецепторов и урежению частоты сердечных сокращений. При этом плотность альфа-адренергических рецепторов и содержание в сыворотке Т3 не изменяются.

Амиодарон также оказывает прямое воздействие на ионные каналы – ингибирует Na-K-АТФазу. Препарат блокирует несколько ионных токов на мембране кардиомиоцита, в частности выход ионов К во время фаз реполяризации, а также вход ионов Na и Са [15, 16].

Помимо вышеописанных эффектов амиодарон и ДЭА обладают цитотоксическим действием на ЩЖ. Об этом свидетельствуют нарушение нормальной архитектуры тиреоидной ткани, некроз и апоптоз, наличие включений, отложение липофусцина и расширение эндоплазматической сети [17].

Снижение активности антиоксидантных систем, которое, возможно, является следствием мутации генов, приводит к повышению окислительного стресса, некрозу/апоптозу клеток и массивной интерстициальной воспалительной реакции. Йод-индуцированная цитотоксичность рассматривается как один из механизмов развития АИТ 2 типа. У лиц с генетической предрасположенностью к развитию аутоиммунных заболеваний, таких как

Таблица 1. Механизмы влияния амиодарона на ЩЖ

№ п/п	Описание механизма
1	Подавление активности 5'-дейодиназы 1-го типа, как следствие уменьшение конверсии Т4 в свободный Т3 в периферических тканях, конверсии реверсивного Т3 в 3,3'-дийодотиронин (Т2) и снижение клиренса Т4 и реверсного Т3
2	Ингибирование захвата периферическими тканями ТГ
3	Подавление активности 5'-дейодиназы 2-го типа в гипофизе, как следствие увеличение уровня ТТГ
4	Подавление взаимодействия Т3 с клеточными рецепторами
5	Снижение числа активных бета-адренорецепторов, ослабление адренергических эффектов Т3
6	Прямое токсическое действие на фолликулярные клетки ЩЖ

Эндокринология



тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, окислительный стресс способствует манифестации аутоиммунного воспаления (АИТ 1 типа).

Нарушение функции ЩЖ на фоне терапии амиодароном отмечается у 15–20% пациентов. Установлено, что у половины пациентов, у которых развились амиодарон-индуцированные тиреопатии, изначально отмечались субклинические тиреотоксикоз или гипотиреоз, которые являются предикторами нарушений [18]. Поэтому, если у пациента диагностирован субклинический тиреотоксикоз вследствие диффузного токсического зоба или токсического узлового/многоузлового зоба, до инициирования антиаритмической терапии (назначения амиодарона) рекомендуется радикальное лечение (радиоiodтерапия (РИТ) или оперативное вмешательство).

Классификация и диагностика

Тиреотоксикоз на фоне приема амиодарона наиболее часто встречается у пациентов, проживающих в йододефицитных регионах, в то время как гипотиреоз – в йодообеспеченных. В исследованиях, проведенных на территориях с умеренно низким (Западная Тоскана, Италия) и нормальным потреблением йода (Массачусетс, США), распространенность АИТ составила около 10 и 2% соответственно, амиодарон-индуцированного гипотиреоза (АИГ) – 5 и 22% соответственно. В то же время обследование пациентов в Голландии, в областях с достаточным потреблением йода, продемонстрировало, что распространенность тиреотоксикоза, развившегося вследствие приема амиодарона, была в два раза выше, чем гипотиреоза. Согласно статистике, АИГ обнаруживается у 6% пациентов, АИТ – у 0,003–15,0% [19]. Тиреотоксикоз может развиваться в первые месяцы лечения, через несколько лет терапии, а также через несколько месяцев после ее отмены. Между началом приема амиодарона и развитием тиреотоксикоза может проходить три года.

В зависимости от механизма патогенеза выделяют [20, 21]:

- 1) АИТ 1 типа – чаще развивается у лиц с исходной патологией ЩЖ, включая узловой зоб, функциональную автономию или субклинический вариант диффузного токсического зоба. Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к повышению синтеза тиреоидных гормонов в зонах автономии в железе или запускает существующий аутоиммунный процесс;
- 2) АИТ 2 типа – обычно развивается у пациентов без предшествующих или сопутствующих заболеваний ЩЖ. Патология обусловлена деструктивными процессами в ЩЖ вследствие действия амиодарона, а также йода (форма лекарственного тиреоидита) и выходом ранее синтезированных гормонов в системный кровоток [22];
- 3) тиреотоксикоз смешанного типа (сочетание АИТ 1 и 2 типов) – как правило, диагностируется ретроспективно, в ходе исследования послеоперационного материала ткани ЩЖ или исходя из клиники заболевания (тяжесть тиреотоксикоза, отсутствие эффекта от приема тиреостатиков или преднизолона). Вследствие антиадренергической активности амиодарона и его блокирующего влияния на конверсию Т4 в Т3 классические симптомы тиреотоксикоза – зоб, потливость, тремор рук, снижение массы тела – могут быть выражены незначительно или отсутствовать. Серьезную опасность представляет действие избытка тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему: ухудшение течения предшествующих аритмий, учащение приступов стенокардии, появление или усиление признаков сердечной недостаточности [22]. Повышенная чувствительность кардиомиоцитов к адренергической стимуляции при тиреотоксикозе может увеличивать частоту желудочковых аритмий, особенно у пациентов с предшествующей сердечной патологией. Тиреоидные гор-

моны непосредственно влияют на электрофизиологические свойства предсердных миоцитов, при избыточном их количестве способствуют развитию фибрилляции предсердий [23]. При недиагностированном и длительно существующем тиреотоксикозе может развиваться синдром дилатационной кардиомиопатии, проявляющийся снижением насосной функции сердца и сердечной недостаточностью [24].

Ухудшение течения аритмий у пациентов, принимающих амиодарон, является показанием для оценки функционального состояния ЩЖ.

Диагностика тиреотоксикоза основывается на определении уровня ТТГ в сыворотке крови с помощью радиоиммунометрического анализа третьего поколения. Уровень ТТГ за нижней границей нормы свидетельствует о развитии тиреотоксикоза. При манифестном тиреотоксикозе снижение уровня ТТГ сопровождается повышением уровня свободного Т4, нормальным или повышенным уровнем свободного Т3. При субклиническом варианте дисфункции уровня свободного Т4 и Т3 остаются в пределах нормы. Исследование свободного Т3 проводят, если уровень свободного Т4 не превышает нормальных значений.

Для выбора правильной тактики ведения пациентов важно дифференцировать две формы АИТ (табл. 2) [25]. Для АИТ 1 типа помимо изменений уровня ТГ, ТТГ и определения повышенного титра тиреоидных антител (в случае манифестации диффузного токсического зоба) характерен нормальный или повышенный захват радиоактивного йода. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) с доплерографией выявляются признаки сопутствующей патологии: узловой зоб или аутоиммунное заболевание ЩЖ с нормальным или повышенным кровотоком.

АИТ 2 типа обычно развивается на фоне интактной ЩЖ. Отличительная особенность этих форм – тяжесть тиреотоксикоза, в том



Таблица 2. Особенности АИТ 1 и 2 типов

Показатель	АИТ 1 типа	АИТ 2 типа
Исходная патология ЩЖ	Есть	Нет
Пальпация ЩЖ	Узловой или диффузный зоб	Норма или небольшой зоб, чувствительный при пальпации
Цветовое доплеровское картирование при УЗИ	Кровоток выражен умеренно	Кровоток отсутствует
Патогенетический механизм	Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к чрезмерному синтезу и секреции тиреоидных гормонов, аналогичен феномену «йод-Базедов»	Чрезмерное высвобождение тиреоидных гормонов вследствие деструкции ткани ЩЖ
Лабораторные показатели	Выраженное повышение уровней свободных Т4 и Т3, антитела к рецептору ТТГ при диффузном токсическом зобе	Преимущественное повышение свободного Т4
Соотношение Т4/Т3	< 4	> 4
Сцинтиграфия с Тс99 – МИБИ	Очаговое или диффузное накопление РФП	Нет захвата РФП
Терапия	Тиреостатики	Глюкокортикостероиды
Гипотиреоз после лечения	Нет	Есть

числе развитие болевых форм, клинически похожих на подострый тиреоидит. При исследовании с радиоактивным йодом отмечается снижение накопления препарата в железе. В биоптате ЩЖ, полученном при тонкоигольной биопсии или после хирургического вмешательства, обнаруживаются большое количество коллоида, инфильтрация макрофагами, деструкция тиреоцитов. Часто отсутствует или снижен кровоток в ЩЖ, что определяется при проведении УЗИ с доплерографией, в лабораторных анализах – антитела к тиреоидной пероксидазе, ТГ, антитела к рецептору ТТГ не определяются.

Лечение

Лечение зависит от типа АИТ и требует индивидуального подхода (рисунок) [26].

Учитывая, что амиодарон назначается при тяжелых, жизнеугрожающих нарушениях сердечного ритма, решение о продолжении приема или об отмене препарата принимается кардиологом.

В задачу эндокринолога входит проведение коррекции выявленных нарушений ЩЖ для сохранения антиаритмического эффекта препарата.

Для лечения тиреотоксикоза в нашей стране применяют тионамиды, глюкокортикостероиды, РИТ, оперативное вмешательство, за рубежом – еще блокаторы поступления йода в ЩЖ – перхлорат калия.

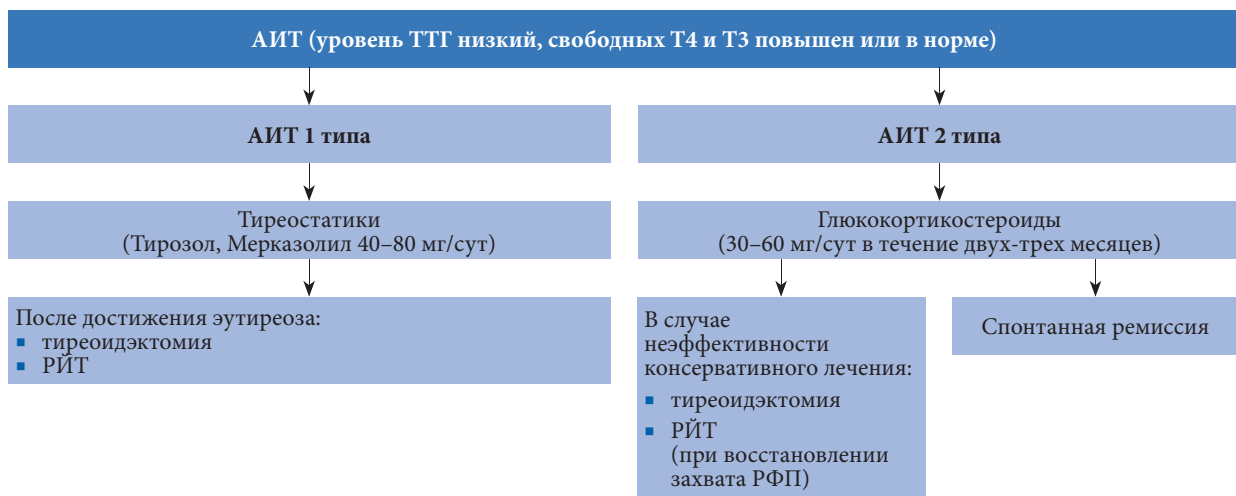
При АИТ 1 типа выбор делается в пользу тионамидов. Ввиду высокого интратиреоидного содержания йода для подавления синтеза тиреоидных гормонов, как правило, рекомендуются большие дозы тиреостатиков (Карбимазол или Метизол 40–80 мг/сут). Длительная терапия высокими дозами тионамидов обычно необходима пациентам, которые продолжают получать амиодарон по жизненным показаниям. Ряд авторов предпочитают продолжать терапию поддерживающими дозами тиреостатиков в течение всего периода лечения амиодароном для того, чтобы полностью или частично блокировать синтез ТГ [27]. АИТ 2 типа является самолимитирующимся заболеванием, то есть через несколько месяцев после отмены препарата функция ЩЖ восстанавливается и нарушение может разрешиться спонтанно. У 17% пациентов развивается гипотиреоз, в том числе транзиторный, что требует динамического

наблюдения. Для лечения АИТ 2 типа, вызванного деструкцией ЩЖ, назначают глюкокортикостероиды, в частности преднизолон 30–60 мг/сут, с постепенным снижением дозы и отменой препарата после нормализации уровня свободного Т4. Курс лечения может продолжаться до трех месяцев, отмена глюкокортикостероидов в более ранние сроки может привести к рецидиву тиреотоксикоза [28, 29]. Более упорное течение может свидетельствовать о тиреотоксикозе смешанного типа [28].

При тяжелом течении тиреотоксикоза (обычно при сочетании двух форм) используют комбинацию тионамида и глюкокортикостероида (тиамазол 40–80 мг/сут и преднизолон 40–60 мг/сут) [28]. В случае быстрого эффекта от назначенной терапии можно предположить преобладание деструктивного процесса, в дальнейшем отменить тиамазол. Если же клинический эффект развивается медленно, значит, преобладает АИТ 1 типа, что требует продолжения лечения тиамазолом и постепенного снижения дозы преднизолона до полной его отмены.

В случае неэффективности консервативного лечения АИТ некоторым пациентам может

эндокринология



Алгоритм лечения

потребуется хирургическое вмешательство – тотальная тиреоидэктомия [30]. При аритмиях, представляющих угрозу для жизни, быстрое восстановление эутиреоза может быть достигнуто сеансами плазмафереза с последующей тиреоидэктомией [31]. Рядом авторов в качестве альтернативного радикального метода лечения АИТ у пациентов с тяжелой сердечной патологией, которым необходимо продолжить прием амиодарона по жизненным показаниям, рекомендуют терапию радиоактивным йодом [32].

Если амиодарон назначается для первичной или вторичной профилактики фатальных желудочковых нарушений ритма сердца или его отмена невозможна по иным причинам (любые формы аритмий,

протекающих с тяжелой клинической симптоматикой и не устраняющихся другими средствами антиаритмической терапии), компенсацию тиреотоксикоза проводят на фоне продолжения приема амиодарона.

Важно помнить, что перед началом терапии амиодароном необходимо тщательное исследование функции ЩЖ. В дальнейшем на фоне приема препарата такое исследование проводится не реже одного раза в шесть месяцев и при ухудшении течения аритмии. Субклинический или манифестный тиреотоксикоз вследствие автономно функционирующих аденом ЩЖ или диффузного токсического зоба требует превентивной РИТ или струмэктомии перед началом приема амиодарона.

Заключение

Исследования последних лет позволили оптимизировать лечение пациентов с тиреотоксикозом, развившимся на фоне приема амиодарона. Для выбора тактики лечения принципиально важно определить тип АИТ. При АИТ 1 типа эффективны тиреостатики, АИТ 2 типа – глюкокортикостероиды. Смешанные формы заболевания требуют комбинированного лечения этими лекарственными средствами. В случае невозможности фармакотерапии следует рассмотреть вопрос об оперативном лечении или РИТ. Вопрос об отмене или продолжении лечения амиодароном должен решаться индивидуально при участии кардиолога и эндокринолога. ❁

Литература

1. Singh B.N. Review Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2008. Vol. 52. № 4. P. 300–305.
2. Голицын С.П. Принципы фармакотерапии желудочковых нарушений ритма сердца // Клиническая фармакология и терапия. 1997. Т. 6. № 3. С. 14–16.
3. Vassallo P., Trohman R.G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications // JAMA. 2007. Vol. 298. № 11. P. 1312–1322.
4. Bogazzi F., Tomisti L., Bartalena L. et al. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update // J. Endocrinol. Invest. 2012. Vol. 35. № 3. P. 340–348.
5. Van Beeren H.C., Bakker O., Wiersinga W.M. Desethylamiodarone is a competitive inhibitor of the binding of thyroid hormone to the thyroid hormone alpha 1-receptor protein // Mol. Cell. Endocrinol. 1995. Vol. 112. № 1. P. 15–19.
6. Stoykov I., van Beeren H.C., Moorman A.F. et al. Effect of amiodarone and dronedarone administration in rats on thyroid hormone-dependent gene expression in different cardiac components // Eur. J. Endocrinol. 2007. Vol. 156. № 6. P. 695–702.
7. Basaria S., Cooper D.S. Amiodarone and the thyroid // Am. J. Med. 2005. Vol. 118. № 7. P. 706–714.
8. Narayana S.K., Woods D.R., Boos C.J. Management of amiodarone-related thyroid problems // Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 2. № 3. P. 115–126.
9. Hen K., Czarnywojtek A., Stangierski A. et al. Effect of amiodarone on the thyroid function and safety of the therapy – what's new // Przegl. Lek. 2012. Vol. 69. № 10. P. 1135–1139.



10. Yamato M., Wada K., Fujimoto M. et al. Association between N-desethylamiodarone/amiodarone ratio and amiodarone-induced thyroid dysfunction // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 73. № 2. P. 289–296.
11. Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L.E. The effects of amiodarone on the thyroid // *Endocr. Rev.* 2001. Vol. 22. № 2. P. 240–254.
12. Ahmed S., Van Gelder I.C., Wiesfeld A.C. et al. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2011. Vol. 75. № 3. P. 388–394.
13. Mosher M.C. Amiodarone-induced hypothyroidism and other adverse effects // *Dimens. Crit. Care Nurs.* 2011. Vol. 30. № 2. P. 87–93.
14. Maseeh-uz-Zaman, Fatima N., Sajjad Z. Amiodarone therapy: don't forget thyroid // *J. Pak. Med. Assoc.* 2012. Vol. 62. № 3. P. 268–272.
15. Goldschlager N., Epstein A., Naccarelli G. et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. № 12. P. 1741–1748.
16. Bogazzi F., Bartalena L., Gasperi M. The various effects of amiodarone on thyroid function // *Thyroid*. 2001. Vol. 11. № 5. P. 511–519.
17. Poncin S., Gerard A.C., Boucquey M. et al. Oxidative stress in the thyroid gland: from harmlessness to hazard depending on the iodine content // *Endocrinology*. 2008. Vol. 149. № 1. P. 424–433.
18. Benjamins S., Dullaart R.P., Sluiter W.J. et al. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment // *Eur. J. Endocrinol.* 2017. Vol. 177. № 1. P. 9–14.
19. Weber G., Rabbiosi S., Zamproni I., Fugazzola L. Genetic defects of hydrogen peroxide generation in the thyroid gland // *J. Endocrinol. Invest.* 2013. Vol. 36. № 4. P. 261–266.
20. Egloff M., Philippe J. Iodine excess induced thyroid dysfunction // *Rev. Med. Suisse.* 2016. Vol. 12. № 515. P. 804–809.
21. Rozycka-Kosmalska M., Michalak R., Kosmalski M. et al. Clinical procedure in amiodarone-induced thyroid dysfunction // *Pol. Merkur. Lekarski.* 2016. Vol. 40. № 235. P. 46–52.
22. Barvalia U., Amlani B., Pathak R. Amiodarone-induced thyrotoxic thyroiditis: A diagnostic and therapeutic challenge // *Case Rep. Med.* 2014. Vol. 2014. ID 231651.
23. Brooks M.J., Pattison D.A., Teo E.P. et al. Amiodarone-induced destructive thyroiditis associated with coronary artery vasospasm and recurrent ventricular fibrillation // *Eur. Thyroid J.* 2013. Vol. 2. № 1. P. 65–67.
24. Yiu K.H., Jim M.H., Siu C.W. et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 1. P. 109–114.
25. Jabrocka-Hybel A., Bednarczuk T., Bartalena L. et al. Amiodarone and the thyroid // *Endokrynologia Polska.* 2015. Vol. 66. № 2. P. 176–196.
26. Danzi S., Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction // *J. Intensive Care Med.* 2015. Vol. 30. № 4. P. 179–185.
27. Tomisti I., Rossi G., Bartalena L. et al. The onset time of Amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type // *Eur. J. Endocrinology.* 2014. Vol. 171. № 3. P. 363–368.
28. Bogazzi F., Tomisti L., Di Bello V., Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2017. Vol. 18. № 3. P. 219–229.
29. Markou K., Georgopoulos N., Kyriazopoulou V., Vagenakis A.G. Iodine-Induced hypothyroidism // *Thyroid*. 2001. Vol. 11. № 5. P. 501–510.
30. Williams M., Lo Gerfo P. Thyroidectomy using local anaesthesia in critically ill patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review and description of the technique // *Thyroid*. 2002. Vol. 12. № 6. P. 523–525.
31. Yamamoto J., Dostmohamed H., Schacter I. et al. Preoperative therapeutic apheresis for severe medically refractory amiodarone-induced thyrotoxicosis: a case report // *J. Clin. Apher.* 2014. Vol. 29. № 3. P. 168–170.
32. Czarnywojtek A., Plazinska M.T., Zgorzalewicz-Stachowiak M. et al. Dysfunction of the thyroid gland during amiodarone therapy: a study of 297 cases // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2016. Vol. 12. P. 505–513.

Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Approaches to Diagnosis and Treatment

N.M. Platonova¹, Ye.V. Biryukova²

¹ National Research Medical Center of Endocrinology

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

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

Amiodarone is a highly effective drug for the treatment of different types of arrhythmias. It is characterized by high lipophilicity, that's why it accumulates in various tissues in large quantities. The use of the drug can cause a number of side effects, including dysfunction of the thyroid gland.

The article discusses etiopathogenesis, clinical features, modern methods of diagnostics in amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). Treatment tactics is being determined by the type of AIT.

Key words: thyroid gland, amiodarone, amiodarone-induced thyrotoxicosis, heart rhythm disturbance, thyreostatics, prednisolone

Эндокринология



КОНГРЕСС
**СЕРДЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
2017**



МОСКВА 08-09.12.2017
МВЦ «Крокус Конгресс Холл». Москва, метро «Мякинино».

• **конференции • выставки • семинары •**

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

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

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

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

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



Журнал для провизоров и фармацевтов

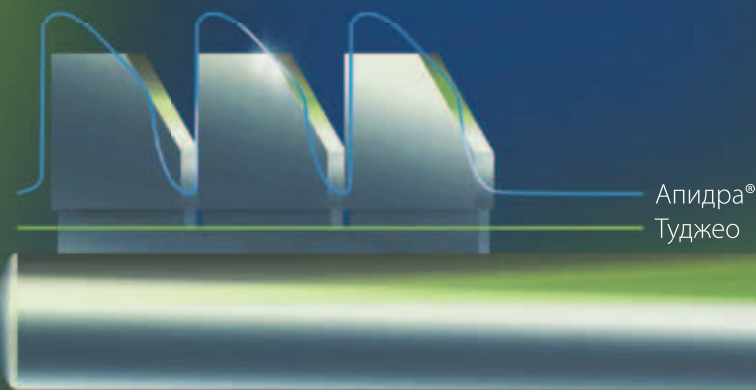


Журнал для организаторов здравоохранения



Туджео + Апидра®

Ключ к новым горизонтам управления сахарным диабетом



Физиологическая комбинация*
для уверенного управления сахарным диабетом¹⁻⁶

Реклама



* Под физиологической комбинацией подразумевается совместное назначение пациенту инсулинов Туджео и Апидра®, фармакокинетические профили которых схожи с базальной и прандиальной составляющими физиологической секреции инсулина в организме человека^{5, 6, 8}.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АПИДРА® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007048/09. Торговое название препарата: Апидра® СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин глужин. Лекарственная форма и состав: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. 1 мл раствора содержит инсулин глужин 100 МЕ (3,49 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного, бесцветного стекла. Картридж смонтирован в одноразовую шприц-ручку СолоСтар®, 5 x 3 мл. Показания к применению: сахарный диабет, требующий лечения инсулином у взрослых, подростков и детей старше шести лет. Способ применения и дозы: препарат Апидра® СолоСтар® следует вводить незадолго (за 0–15 минут) до приема пищи или вскоре после него. Апидра® СолоСтар® должен использоваться в схемах лечения, включающих в себя или инсулин средней продолжительности действия или длительно действующий инсулин или аналог инсулина длительного действия. Кроме этого, препарат Апидра® СолоСтар® может использоваться в сочетании с пероральными гипогликемическими средствами. Режим дозирования Апидра® СолоСтар® подбирается индивидуально. Апидра® СолоСтар® вводится или путем подкожной инъекции или путем непрерывной инфузии в подкожно-жировую клетчатку с помощью помповой системы. Препарат Апидра® СолоСтар® не должен смешиваться ни с каким другим препаратом, кроме человеческого инсулина – изофана. При использовании Апидра® СолоСтар® с помповой системой для инфузии инсулина его нельзя смешивать с другими лекарственными средствами. Противопоказания: гиперчувствительность к инсулину глужину или к какому-либо из компонентов препарата. Гипогликемия. Особые указания: перевод пациента на новый тип инсулина или инсулин другого производителя должен осуществляться под строгим медицинским наблюдением. Кроме того, может потребоваться коррекция сопутствующей пероральной гипогликемической терапии. Использование неадекватных доз инсулина или прекращение лечения, особенно у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, может привести к развитию гипергликемии и диабетического кетоацидоза – состояний, которые являются потенциально опасными для жизни. Беременность и кормление грудью: отсутствует достаточное количество информации по использованию инсулина глужина у беременных женщин. Назначение препарата Апидра® СолоСтар® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. Побочные действия: гипогликемия, наиболее частый нежелательный эффект инсулинотерапии, может возникать в случае применения слишком высоких доз инсулина, превышающих потребность в нем. Во время лечения инсулином могут возникать местные реакции гиперчувствительности (гиперемия, отечность и зуд в месте инъекции). Эти реакции обычно являются преходящими, и в норме при продолжении лечения они исчезают. Несчастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Перезодировка: отсутствуют специальные данные относительно перезодировки инсулина глужина. Однако при его перезодировке возможно развитие гипогликемии. Эпизоды легкой гипогликемии могут быть купированы с помощью приема глюкозы или продуктов, содержащих сахар. Эпизоды тяжелой гипогликемии, во время которых пациент теряет сознание, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением 0,5–1 мг глюкагона, которое производится лицом, получившим соответствующие инструкции, или внутривенным введением декстрозы (глюкозы) медицинским работником. Если пациент не реагирует на введение глюкагона в течение 10–15 минут, необходимо также вводить декстрозу внутривенно. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство, аналог инсулина короткого действия. Код АТХ: А10АВ06. Срок годности: 2 года. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТУДЖЕО СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штампы K12), и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео СолоСтар® – 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-крезол) – 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 СолоСтар® 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 бедра, 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 СолоСтар® 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 СолоСтар® после первого применения – 4 недели. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгину 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 ослабить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССЛ, ингибиторы АПФ, салцилаты, дигоксин, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропранолол, сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут усилить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметики; глюкагон, эноназид, производные фенотиазина, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, эстрогены и гестагены, ингибиторы протеаз и тилпичные нейролептики. При применении глюкагона 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 СолоСтар® у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео СолоСтар® 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 инъекции может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. Другие несчастные, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Перезодировка: перезодировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни болезни 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: А10АВ04. Срок годности: 2,5 года.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Апидра® СолоСтар®. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар®. 3. Riddle M. C. et al. Diabetes Care. 2014; 37: 2755–2762. 4. Home P. B. et al. Diabetes Care. 2015; 38 (12): 2217–2225. 5. Bolli G. V. et al. Diabetologia. 1999; 42: 1151–1167. 6. Becker R. H. et al. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 2005; 13: 435–443. 7. Dreyer M. et al. Horm. Metab. Res. 2005; 37: 702–707. 8. Becker R. H. et al. Diabetes Care 2015; 38: 637–643.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru. Для специалистов здравоохранения. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.

SARU.GLU.17.04.0095

SANOFI DIABETES