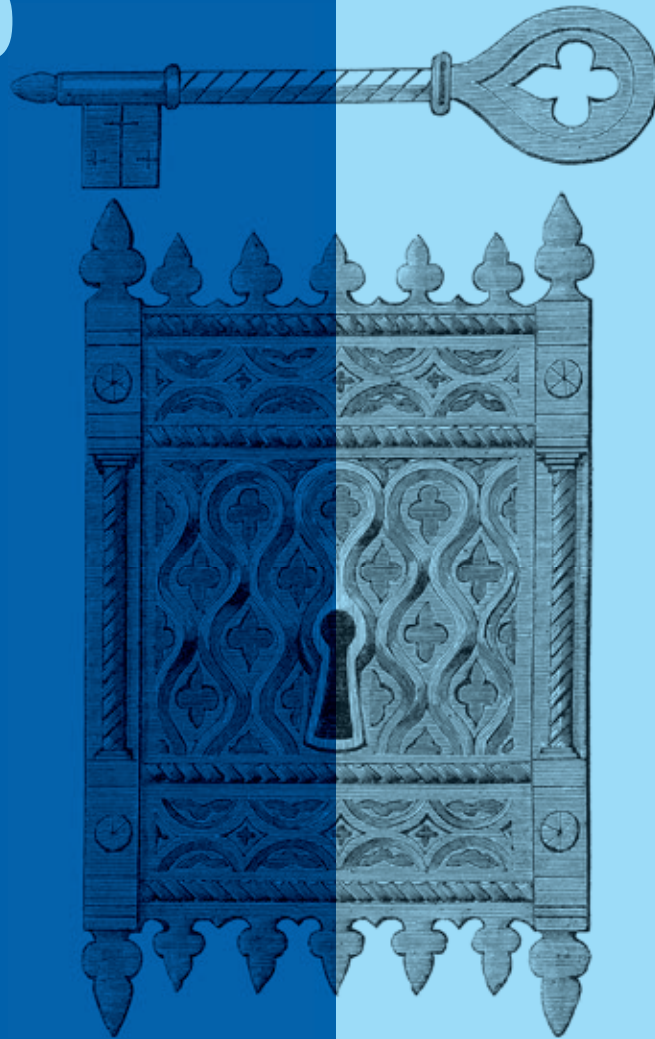


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **12** **ТОМ 16**
2020



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №2

Оценка состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа, получавших препарат Субетта

8

Влияние инсулина гларгин 300 ЕД/мл на снижение гипогликемических явлений в условиях клинической практики

26

Преимущества трансдермальной тестостерон-заместительной терапии у пациентов с андрогенным дефицитом

56



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта*

*Инструкция по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218

Ключевая информация по безопасности

Кселевия® (ситаглиптин) **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; беременность, период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; детский возраст до 18 лет; нарушение функции почек средней и тяжелой степени тяжести. **С осторожностью:** почечная недостаточность; отсутствие риска на таблетке 100 мг и отсутствие дозровок 25 мг и 50 мг не позволяет обеспечить режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени; панкреатит (в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемию регистрировали при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевинной (4,7 %-13,8 %) и инсулином (9,6 %). В монотерапии и при пострегистрационном наблюдении отмечались следующие нежелательные явления: часто — гипогликемия, головная боль, нечасто — головокружение, запор, зуд, частота не установлена — реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, рвота, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса — Джонсона, буллезный пемфигоид, артриты, миалгия, боль в спине, артралгия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Также независимо от наличия связи с приемом ситаглиптина как минимум у 5 % и более пациентов, получавших ситаглиптин, развивались инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит; нежелательные явления, развивавшиеся менее чем у 5 %, но частота которых была более чем на 0,5 % выше в группах ситаглиптина по сравнению с контрольной группой: остеопороз и боль в конечностях. В 2 исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других антидиабетических препаратов, чаще, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптином, развивались: гипогликемия, грипп, тошнота и рвота, вздутие живота, запор, периферические отеки, сонливость, диарея и сухость во рту. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина были выявлены серьезные реакции гиперчувствительности: анафилаксия, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса — Джонсона. Если подозреваются развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Кселевия®, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета. **Буллезный пемфигоид.** У пациентов, принимавших ДПП-4 ингибиторы, сообщались пострегистрационные случаи возникновения буллезного пемфигоида, требующего госпитализации. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Кселевия® и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения.

Дата последнего пересмотра: 01/2019
УСЛОВИЯ ОТПУСКА Отпускают по рецепту.

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

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218.

DIAB-1279629-0003



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

Реклама
 RUL_XEL_11_20188

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Реклама



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

Субетта в комбинации с метформином способствует:

- повышению чувствительности тканей к инсулину (активирует рецептор инсулина, увеличивает захват глюкозы миоцитами) [1–3];
- улучшению контроля гликемии ↓HbA1c на 0,78% [2];
- повышению качества жизни в среднем на 40% [4].

**Субетта – оригинальный лекарственный препарат,
оказывает влияние на чувствительность соматических клеток к инсулину [1]**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛСР-007376/10.

2. Рогова Н.В., Куликова И.В., Стаценко В.И., Рязанова А.Ю., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Сравнительная эффективность антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина у больных сахарным диабетом типа 2. Вестник ВолГМУ. 2011;1(37): 26–8.

3. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Субетта – новый активатор инсулина // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12 С. 12–17. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-12-12-17.

4. Рогова Н.В., Куликова И.В., Стаценко В.И., Островская В.И. Влияние антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина на показатели качества жизни больных сахарным диабетом типа 2. Вестник ВолГМУ. 2011;2(38):46–8.

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»

127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9 | Тел./факс: 8 (495) 684 43 33

Информация для специалистов здравоохранения



www.materiamedica.ru



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ 2020

В 2020 ГОДУ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ ПРОЙДУТ В 10 ГОРОДАХ



КАЗАНЬ
28-29 МАРТА



ЯРОСЛАВЛЬ
6-7 ИЮНЯ



УФА
9-10 СЕНТЯБРЯ



АСТРАХАНЬ
15 СЕНТЯБРЯ



МОСКВА
17-18 ОКТЯБРЯ



НИЖНИЙ НОВГОРОД
27 ОКТЯБРЯ



ВОЛГОГРАД
10-11 НОЯБРЯ



ПЕРМЬ
21 НОЯБРЯ



КРАСНОЯРСК
5 ДЕКАБРЯ



ВОРОНЕЖ
15 ДЕКАБРЯ



Министерство
здравоохранения
Российской Федерации



Общественная организация
«Российская ассоциация
эндокринологов»



ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России

www.school-rae.ru

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ:

ДАРЬЯ ПРОХОРОВА
Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 113
Моб. +7 (926) 868-92-33
E-mail: info@school-rae.ru

Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 12.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 12.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, L. KRAYEVSKY, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Клинические исследования

- М.В. ШИНКИН, Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ,
А.М. МКРТУМЯН
Использование лазерной доплеровской флоуметрии
и флуоресцентной спектроскопии для оценки состояния
микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма
у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии
препаратом Субетта 8

Клиническая эффективность

- Н.А. ПЕТУНИНА, М.Э. ТЕЛЬНОВА, Е.В. ГОНЧАРОВА
Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
в лечении сахарного диабета 2 типа
в клинической практике 16

Клиническая практика

- Е.В. ПЕКАРЕВА
Снижение гипогликемических явлений на фоне
применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа в клинической практике 26

Обзор

- Е.В. БИРЮКОВА, И.В. СОЛОВЬЕВА
Дулаглутид: клинические преимущества
и вклад в терапию сахарного диабета 2 типа 30

Лекции для врачей

- В.Н. ХРАМИЛИН, И.Ю. ДЕМИДОВА
Особенности диагностики и лечения диабетической
полинейропатии у пожилых пациентов 42
- А.М. МКРТУМЯН, Л.В. ЕГШАТЯН, Ю.А. ШИШКОВА
Влияние андрогенного дефицита
на состояние углеводного обмена у мужчин 56
- М.Б. АНЦИФЕРОВ, О.М. КОТЕШКОВА, Н.А. ДЕМИДОВ
Комбинированная инъекционная терапия
как опция интенсификации инсулинотерапии
у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 68

Contents

Clinical Studies

- M.V. SHINKIN, L.A. ZVENIGORODSKAYA,
A.M. MKRTUMYAN
Laser Doppler Flowmetry and Fluorescence Spectroscopy Use
to Assess the Condition of the Microcirculatory Bed
and Tissue Metabolism in Patients
with Type 2 Diabetes Mellitus on the Background
of Subetta Therapy

Clinical Efficacy

- N.A. PETUNINA, M.E. TELNOVA, E.V. GONCHAROVA
The Role of Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors
in the Treatment of Type 2 Diabetes
in Clinical Practice

Clinical Practice

- E.V. PEKAREVA
The Reduction of Hypoglycemic Events on the Background
of the Use of Insulin Glargine 300 U/ml in Patients
with Type 2 Diabetes in Clinical Practice

Review

- E.V. BIRYUKOVA, I.V. SOLOVYOVA
Dulaglutide: Clinical Benefits and Contribution
to the Treatment of Type 2 Diabetes

Clinical Lectures

- V.N. KHRAMILIN, I.Yu. DEMIDOVA
Diagnosis and Treatment of Diabetic Polyneuropathy
in Elderly Patients
- A.M. MKRTUMYAN, L.V. YEGSHATYAN, Yu.A. SHISHKOVA
Effect of Androgen Deficiency on the Condition
of Carbohydrate Metabolism in Men
- M.B. ANTSIFEROV, O.M. KOTESHKOVA, N.A. DEMIDOV
Combined Injection Therapy
as an Option to Intensify Insulin Therapy
in Patients with Type 2 Diabetes



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
20–22 октября 2020 года состоится

XIX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



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

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

В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

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

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

Прием тезисов до 10 июля 2020 года

Организаторы конгресса:

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

2020

Москва, 20-22 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

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

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XIX Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

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



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

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

Использование лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для оценки состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии препаратом Субетта

М.В. Шинкин¹, Л.А. Звенигородская, д.м.н., проф.¹,
А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1, 2}

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

Для цитирования: Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М. Использование лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для оценки состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии препаратом Субетта // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 12. С. 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-12-8-14

Сахарный диабет – заболевание, которое ассоциируется с различными осложнениями, прежде всего микрососудистыми. Поэтому одна из важных задач диабетологии – своевременное выявление факторов риска их развития и профилактика. К информативным методам оценки нарушения функции микроциркуляторно-тканевой системы, включая микроциркуляцию кровотока и окислительный метаболизм, следует отнести лазерную доплеровскую флоуметрию в сочетании с лазерной флуоресцентной спектроскопией. Преимуществом такого подхода является не только высокая информативность, но и безопасность, возможность динамического наблюдения, объективность и получение данных о тканевом метаболизме (окисленном флавинадениндинуклеотиде и восстановленном никотинамидадениндинуклеотиде). В статье приводятся результаты исследования состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у 16 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Десять из них находились на терапии метформинном в дозе 1000 мг два раза в день (утром и вечером), шесть – метформинном и препаратом Субетта. Установлено, что добавление препарата Субетта к метформину способствовало значительному улучшению показателей микроциркуляции и тканевого метаболизма.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, лазерная флуоресцентная спектроскопия, сахарный диабет, восстановленный никотинамидадениндинуклеотид, флавинадениндинуклеотид, инсулинорезистентность, Субетта

Согласно данным экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) и Американской диабетической ассоциации, количество пациентов с сахарным диабетом (СД) за последние десять лет увеличилось более чем в два раза. Столь стремительный рост заболеваемости стал причиной принятия в 2006 г. Организацией Объеди-

ненных Наций резолюции о сахарном диабете [1], а в 2011 г. – политической декларации [2], призывающей создавать многопрофильные стратегии для профилактики развития неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, в частности в отношении СД, осложнения которого являются одной из ведущих причин инвалидизации и смерти [3, 4]. В 2017 г. численность больных СД превысила 425 млн. Согласно прогнозам IDF, к 2045 г. СД будут страдать 629 млн человек [5]. В Российской Федерации, так же как во всем мире, отмечается возрастание заболеваемости СД. Согласно данным федерального регистра СД, в 2018 г. на диспансерном учете находилось 4 584 575 человек (3,1% населения). Из них 4 238 503 (92%) – с СД 2 типа, 256 202 (6%) – с СД 1 типа и 89 870 (2%) – с другими типами СД, в том числе 8006 с гестационным. Однако эти данные не отражают реального количества пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2 типа.



Реальное количество больных в России – не менее 9 млн (около 6% населения). В долгосрочной перспективе это может представлять чрезвычайную проблему. Поскольку у значительной части пациентов СД остается недиагностированным, они не получают лечения и высок риск развития сосудистых осложнений [6–11].

Инсулинорезистентность и ее роль в развитии эндотелиальной дисфункции

Изменения на любом из этапов внутриклеточной сигнальной трансдукции инсулина могут стать причиной инсулинорезистентности на молекулярном уровне. Инсулинорезистентность – нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на экзогенный и эндогенный инсулин, метаболизма углеводов, жиров и белков, а также синтеза ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканей организма [12]. В инициации инсулинорезистентности большое значение отводится пострецепторным нарушениям передачи сигнала инсулина, обусловленным, вероятно, повышением уровня фактора некроза опухоли α , незерифицированных жирных кислот, малоподвижным образом жизни, высококалорийной диетой, возрастом, курением, избыточным весом/ожирением и др. [13]. Причинами инсулинорезистентности клеток поперечнополоса-

тых мышц могут быть дефекты транспорта глюкозы, обусловленные патологией глюкозного транспортера 4 [14].

Инсулинорезистентность признана одной из главных причин развития эндотелиальной дисфункции, приводящей к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [8, 12, 15].

Микро- и макроциркуляторные нарушения, которые зачастую формируются незаметно, значительно снижают качество жизни больных и могут стать причиной преждевременной смерти.

Микроциркуляция изменяется задолго до клинических проявлений сахарного диабета. Именно она играет центральную роль в формировании синдрома диабетической стопы – одного из поздних осложнений СД [15–19].

В этой связи представляется неоспоримым потенциал комбинированной, одновременной оценки перфузии крови в системе микроциркуляции с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и окислительного метаболизма с помощью лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС). Окислительный метаболизм определяется по таким биомаркерам-коферментам, как окисленный флавинадениндинуклеотид (ФАД) и восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (НАДН). Сочетание указанных методов диагностики позволяет установить риск развития нарушений со стороны микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма [20].

Система микроциркуляции

Система микроциркуляции – одна из важных систем, по состоянию которой можно выявлять болезни на ранних стадиях. Необходимо отметить, что нарушение микроциркуляции может быть не только вторичным, но и первичным, то есть обуславливать развитие ряда заболеваний и определять их исход. С теми или иными нарушениями отдельных звеньев микроциркуляции связано развитие атеросклероза, артериальной гипертензии, эндотоксемии и сепсиса, диабетической нефропатии, венозной недостаточности, диабетической ангиопатии нижних конечностей [21].

Мониторирование микроциркуляторной функции в клинике ограничено как из-за небольшого числа безопасных методов, так и из-за сложности интерпретации данных [21].

В отличие от других методов ЛДФ является безопасным способом оценки микроциркуляторной функции нижних конечностей, поскольку параметры кровотока определяются неинвазивно. С помощью ЛДФ можно исследовать такие звенья гемомикроциркуляторного русла, как артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные вены, вены и артериоло-венулярные анастомозы [22–24].

В таблице 1 приведены контрольные значения диагностических величин состояния микроциркуляции, исследованной на подошвенной области большого пальца ноги здоровых лиц с помощью ЛДФ.

Таблица 1. Контрольные значения диагностических величин при применении ЛДФ

Возраст обследуемых	Показатель											
	перфузия			вариабельность		регуляция						
	М	Мнутр.	Мшунт.	σ	Кв	Аэ	Ан	Ам	Ад	Ас	Т, °С	
От 18 до 50 лет	10,6 ± 15,8	2,8 ± 3,4	9,1 ± 11,1	0,92 ± 1,38	5,8 ± 13,0	0,28 ± 0,42	0,30 ± 0,46	0,30 ± 0,46	0,24 ± 0,36	0,68 ± 1,00	31 ± 33	
51 год и старше	10,2 ± 15,4	1,9 ± 2,3	9,6 ± 11,7	1,0 ± 1,5	6,4 ± 15,0	0,22 ± 0,34	0,36 ± 0,48	0,21 ± 0,31	0,24 ± 0,36	0,72 ± 1,10	31 ± 33	

Примечание. М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, Мнутр. – среднее значение нутритивного кровотока, Мшунт. – среднее значение шунтового кровотока, σ – среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока от среднего значения М, Кв – коэффициент вариации колебаний кровотока, Аэ – амплитуды колебаний кровотока, обусловленных эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса, Ан – амплитуды колебаний кровотока, обусловленных нейрогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса, Ам – амплитуды колебаний кровотока, обусловленных миогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса, Ад – амплитуды дыхательных колебаний кровотока, Ас – амплитуды сердечных колебаний кровотока.



Примеры исследования микроциркуляции представлены на рис. 1–3.

Окислительный метаболизм

Митохондриальный стресс (нарушение окислительного метаболизма) – основной медиатор нейродегенерации при СД. Высокий уровень глюкозы

в тканях обуславливает накопление в митохондриях НАДН. Увеличение доступности электронов и/или насыщенности митохондрий электронами может вызвать парциальное восстановление кислорода до супероксид-анион-радикала в начальной части электронной транспортной цепи. Последу-

ющий подъем активных форм кислорода вызывает дегенеративные изменения тканей. Возрастание $[Ca^{2+}]_m$ в клетках также может увеличить продукцию НАДН энзимами цикла Кребса – пируватдегидрогеназой, изоцитратдегидрогеназой, α -кетоглутаратдегидрогеназой.

Дисбаланс редокс-системы (нарушение соотношения НАДН и НАД), окислительный стресс (образование свободных радикалов) и митохондриальный стресс участвуют в повреждении тканей при СД. Вазодилатация и усиление кровотока – ранние сосудистые реакции на острую гипергликемию и тканевую гипоксию [25, 26].

Регистрировать увеличение концентрации указанных выше кофакторов позволяет лазерная флуоресцентная спектроскопия [27].

В таблице 2 приведены контрольные показатели окислительного метаболизма (ПОМ) и резервов метаболизма (РМ).

Показатель окислительного метаболизма рассчитывается по формуле: $ПОМ = M_{\text{внутр.}} : (A_{\text{НАДН}} + A_{\text{ФАД}})$. Резерв окислительного метаболизма определяется при проведении температурной пробы. Резервы окислительного метаболизма при нагреве области исследования до 35 °С (РМ⁽⁺⁾) и охлаждении до 10 °С (РМ⁽⁻⁾) определяются по следующим формулам:

$$РМ^{(+)} = (1 - (ПОМ(35) - ПОМ_{\text{исх.}}) : ПОМ_{\text{исх.}}) \times 100\%;$$

$$РМ^{(-)} = (1 - (ПОМ(10) - ПОМ_{\text{исх.}}) : ПОМ_{\text{исх.}}) \times 100\%,$$

где ПОМ_{исх.} – показатель окислительного метаболизма в исходном состоянии области исследования;

ПОМ(35) – показатель окислительного метаболизма при нагреве области исследования до 35 °С;

ПОМ(10) – показатель окислительного метаболизма при охлаждении области исследования до 10 °С.



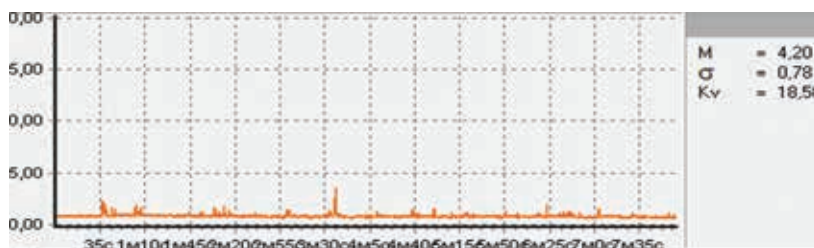
Примечание. М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, σ – среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока от среднего значения М, Kv – коэффициент вариации колебаний кровотока.

Рис. 1. Нормальная микроциркуляция



Примечание. М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, σ – среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока от среднего значения М, Kv – коэффициент вариации колебаний кровотока.

Рис. 2. Повышенная микроциркуляция



Примечание. М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, σ – среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока от среднего значения М, Kv – коэффициент вариации колебаний кровотока.

Рис. 3. Сниженная микроциркуляция

Таблица 2. Контрольные показатели окислительного метаболизма и резервов метаболизма

Возраст обследуемых	ПОМ, отн. ед.	РМ ⁽⁺⁾ , %	РМ ⁽⁻⁾ , %
От 18 до 50 лет	5,0–8,0	20–90	-25– -90
51 год и старше	8,0–12,0	25–90	-25– -90



Пример динамики амплитуд флуоресценции коферментов приведен на рис. 4 и 5.

Амплитуда коферментов рассчитывается по формулам:

$$A_{\text{НАДН}} = Af_{\text{НАДН}} : Ai385;$$

$$A_{\text{ФАД}} = Af_{\text{ФАД}} : Ai450,$$

где Af – максимум в линии флуоресценции;

Ai – максимум в линии обратного рассеяния.

По оси ОХ отражается длина волны в нанометрах, по оси ОУ – амплитуда флуоресценции в условных единицах, первый подъем – максимум в линии обратного рассеяния (Ai), то есть обратное рассеянное кожей излучение на длине волны генерации лазера, второй подъем – максимум в линии флуоресценции (Af).

Способы коррекции инсулинорезистентности

Во всех разработанных алгоритмах лечения в качестве препарата выбора для стартовой терапии рекомендован метформин. Однако эта мера лишь частично решает проблему, поскольку влияние метформина на чувствительность мышечной и жировой тканей к инсулину незначительно. Тиазолидиндионы благодаря уникальному механизму действия превосходят в этом метформин. Снижая нагрузку на β -клетки, они способствуют длительному сохранению их способности секретировать инсулин. Однако публикация S.E. Nissen и соавт. «Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes» («Влияние росиглитазона на риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин») (2007 г.), представляющая собой метаанализ данных 42 рандомизированных клинических исследований, всколыхнула медицинское сообщество [28]. Приведенные в ней результаты стали основанием для Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США ввести новые беспрецедентные требования к доказательной базе в отношении безопасности гипоглике-

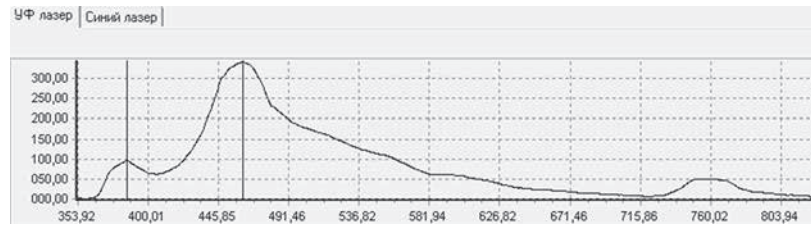


Рис. 4. Амплитуды флуоресценции НАДН

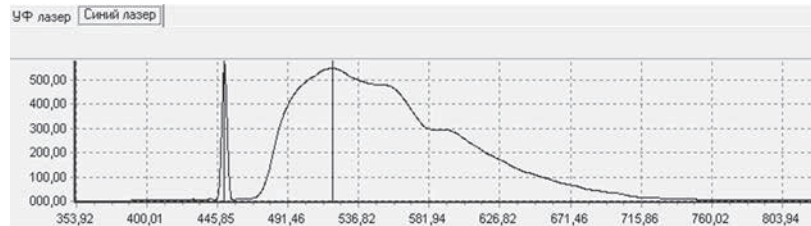


Рис. 5. Амплитуда флуоресценции ФАД

мических препаратов. В сентябре 2010 г. Европейское медицинское агентство рекомендовало приостановить продажу росиглитазона в Европе. До истории с росиглитазоном в 2000 г. был отозван еще один представитель данной группы препаратов – троглитазон – из-за высокой гепатотоксичности. Это стало поводом для проявления осторожности и в отношении пиоглитазона [12]. В связи с вышесказанным существует потребность в препаратах, влияющих на инсулинорезистентность.

В 2010 г. на отечественном фармацевтическом рынке появился новый препарат Субетта (ООО «Научно-производственная фирма „Материя Медика Холдинг“»). Субетта – комплексный препарат, созданный на основе технологически обработанных антител в сверхвысоких разведениях к β -субъединице рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе (анти-eNOS). В отличие от высоких концентраций антител, связывающихся с антигенами и блокирующих их, уникальная технология высокого разведения позволяет получить антитела, которые не блокируют молекулы мишени, а через конформационные изменения регулируют их функцию и биологические эффекты [29, 30]. Изменяя конформацию β -субъединицы инсулинового рецептора, препарат активирует

его: повышает соотношение активированных форм β -субъединиц инсулинового рецептора к общим формам [30] и продукцию адипонектина адипоцитами [31], стимулирует индуцированный инсулином захват глюкозы клетками мышечной ткани [32]. Одновременно препарат модулирует активность eNOS, оказывая терапевтическое воздействие на эндотелиальную дисфункцию [33]. Последняя также ассоциируется с инсулинорезистентностью. Эндотелиальная дисфункция способствует прогрессированию СД 2 типа и его сосудистых осложнений [33].

Цель исследования

Изучить динамику состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма (по динамике коферментов ФАД и НАДН) с помощью лазерной доплеровской флуориметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне приема только метформина и в комбинации с препаратом Субетта.

Материал и методы

Обследовано 16 пациентов с СД 2 типа (11 женщин и пять мужчин) в возрасте 49–70 лет с уровнем гликированного гемоглобина 6,5–7,5%. Помимо общепринятых методов исследования, таких как оценка общего статуса, биохимического



и клинического анализа крови, гликированного гемоглобина, глюкозы крови в течение суток, ультразвукового исследования, реовазографии, с помощью ЛДФ и ЛФС изучались микроциркуляция (М) и тканевый метаболизм соответственно.

Для сочетанного применения ЛДФ и ЛФС использовали аппарат лазерный диагностический «ЛАЗМА СТ» (регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 2017/5844 от 08.06.2017). Проводились тепловая (местное нагревание до 35 °С) и холодовая (местное охлаждение до 10 °С) пробы, позволяющие выявить резервные возможности тканевого метаболизма и, следовательно, раннее нарушение микроциркуляции. Контрольные значения диагностических величин при применении ЛДФ представлены в табл. 1.

Показатели окислительного метаболизма и резервов метаболизма (РМ⁽⁺⁾ и РМ⁽⁻⁾), соответствующие норме, представлены в табл. 2. Исследование проводилось на подошвенной части большо-

го пальца стопы. Данная область предварительно обрабатывалась спиртовым раствором. Исследование предполагало несколько этапов:

- 1) регистрация исходной температуры исследуемой области на панели «ЛАЗМА-ТЕСТ» в окне программы. Регистрация записи кровотока и лимфотока, амплитуды флуоресценции НАДН в течение четырех минут (ультрафиолетный спектр) и амплитуды флуоресценции ФАД также в течение четырех минут (синий спектр), общая длительность исследования – восемь минут;
- 2) охлаждение области исследования до 10 °С. Контроль охлаждения по данным на панели «ЛАЗМА-ТЕСТ»;
- 3) регистрация записи кровотока и лимфотока при 10 °С, спектров флуоресценции НАДН в течение 30 секунд (ультрафиолетный спектр) и ФАД в течение 30 секунд (синий спектр). Длительность исследования – одна минута;

4) нагрев области исследования до 35 °С. Контроль нагрева по данным на панели «ЛАЗМА-ТЕСТ»;

5) регистрация кровотока и лимфотока при 35 °С, спектров флуоресценции НАДН в течение двух минут (ультрафиолетный спектр) и ФАД в течение двух минут (синий спектр). Общая длительность исследования – четыре минуты.

Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту, уровню гликированного гемоглобина.

Первую, контрольную, группу составили десять больных (семь женщин и трое мужчин). Они принимали метформин в дозе 2000 мг/сут (утром и вечером).

Вторая группа включала шесть пациентов (четыре женщины и двое мужчин). В дополнение к метформину в той же суточной дозе они принимали препарат Субетта. Препарат Субетта назначался два раза в день (по две таблетки для рассасывания).

Критерии включения в исследование:

- СД 2 типа;
- уровень гликированного гемоглобина от 6,5 до 7,5%.

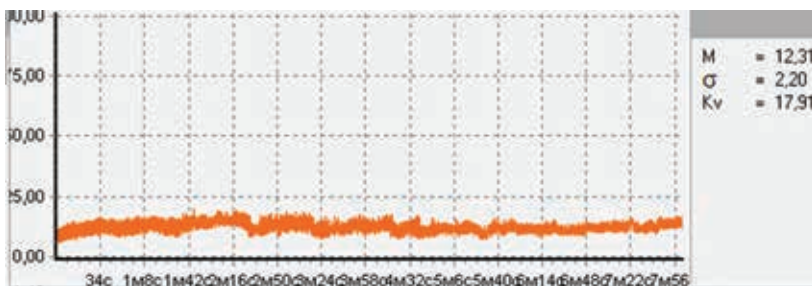
Критерии невключения:

- наличие нарушений магистрального кровотока сосудов нижних конечностей;
- грибковое поражение;
- тяжелые соматические заболевания;
- онкология;
- беременность;
- прием других сахароснижающих препаратов, кроме метформина.

Оценка микроциркуляции и тканевого метаболизма проводилась в начале исследования и через три месяца. Определяли микроциркуляцию в перфузных единицах, ПОМ в относительных единицах.

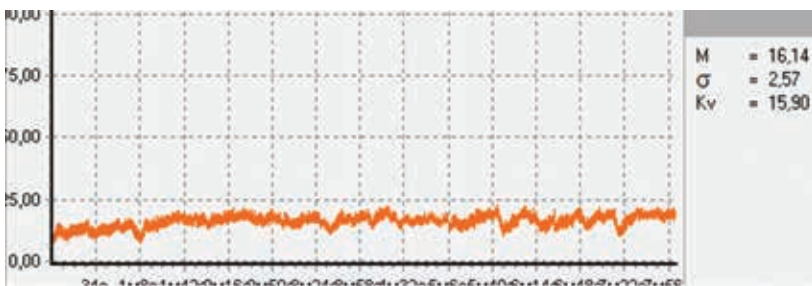
Результаты

За время наблюдения общее состояние больных удовлетворительное, изменений со стороны клинических показателей крови и биохимических показателей состояния печени не отмечено, снижение гликированного гемоглобина



Примечание. М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, σ – среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока от среднего значения М, Kv – коэффициент вариации колебаний кровотока.

Рис. 6. Показатель микроциркуляции до добавления препарата Субетта



Примечание. М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, σ – среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока от среднего значения М, Kv – коэффициент вариации колебаний кровотока.

Рис. 7. Показатель микроциркуляции после добавления препарата Субетта



на 0,4–0,7%, триглицеридов с 5,6 до 3,2 мкмоль/л.

В первой группе значимых изменений М, ПОМ и снижения РМ⁽⁺⁾ выявлено не было, что свидетельствовало об отсутствии улучшения активности метаболизма.

Во второй группе у четырех пациентов из шести повысились М, ПОМ и снизился РМ⁽⁺⁾, что соответствовало улучшению активности метаболизма.

Пациент 1. М исходно – 17,64, через 12 месяцев – 22,20, ПОМ – 2,29 и 6,14, РМ⁽⁻⁾ – -85,60 и -32,91, РМ⁽⁺⁾ – 122,0 и 7,8 соответственно.

Пациент 2. М исходно 7,09, через 12 месяцев – 22,10, ПОМ – 0,30 и 3,07, РМ⁽⁻⁾ – -53,22 и -40,80, РМ⁽⁺⁾ – 580 и 17 соответственно.

Пациент 3. М исходно – 12,31, после терапии Субеттой – 16,10, ПОМ – 0,37 и 1,69, РМ⁽⁻⁾ – -5,15 и -46,81, РМ⁽⁺⁾ – 213 и 130 соответственно.

Пациент 4. М до терапии препаратом Субетта – 7,00, после лечения – 14,00, ПОМ – 0,47 и 2,47, РМ⁽⁻⁾ – -45,20 и -77,43, РМ⁽⁺⁾ – 387 и 141 соответственно.

В качестве примера приведем более полные данные пациента 3. У больного до терапии практически отсутствовала реакция на холодовую пробу – низкое значение РМ⁽⁻⁾ – -5,15. После терапии препаратом Субетта отмечался значительный прирост РМ⁽⁻⁾ – -46,81, что свидетельствовало об улучшении микроциркуляторно-тканевых систем. Улучшились также показатели М – с 12,31 до 16,10 (рис. 6 и 7), ПОМ – с 0,37 до 1,69, РМ⁽⁺⁾ – снижение с 213 до 130.

Зафиксирована положительная динамика уровня триглицеридов – снижение с 5,6 до 3,2 мкмоль/л, гликированного гемоглобина – уменьшение на 0,4%.

За время исследования каких-либо побочных явлений у больных, получавших препарат Субетта, не отмечено.

Вывод

Комплексное использование ЛДФ и ЛФС позволяет неинвазивно, безопасно определять состояние микроциркуляторного русла

и окислительного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом. Речь, в частности, идет об оценке динамики коферментов энергетического метаболизма и микроциркуляции при проведении функциональных проб (холодовой и тепловой). Проведение функциональной холодной и тепловой проб помогает установить резервные возможности энергетического метаболизма.

Терапия метформином в сочетании с препаратом Субетта в течение трех месяцев способствовала улучшению состояния микроциркуляторно-тканевой системы. Показатели М и ПОМ увеличились, РМ⁽⁺⁾ снизились.

Назначение комбинации метформина и препарата Субетта привело к более выраженным гипогликемическим эффектам. Так, уровень гликированного гемоглобина в среднем снизился на 0,4%.

Длительное применение указанных препаратов не сопровождалось развитием таких побочных эффектов, как гипогликемия, ацидоз, повышение массы тела. ☼

Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 7th ed., 2015.
2. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patientcentered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.
3. *Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al.* Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary // *Endocr. Pract.* 2017. Vol. 23. № 2. P. 207–238.
4. *American Diabetes Association.* Standards of medical care in diabetes – 2017 // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. Suppl. 1. P. S1–135.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М., 2019.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. М., 2017.
7. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др.* Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) // *Сахарный диабет*. 2015. Т. 18. № 1. С. 5–23.
8. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017.
9. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016.
10. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016.
11. Сахарный диабет: многообразие клинических форм / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016.
12. *Мкртумян А.М., Егшатаян Л.В.* Субетта – новый активатор рецептора инсулина // *Эффективная фармакотерапия*. 2019. Т. 15. № 12. С. 12–17.
13. *Granberry M.C., Fonseca V.A.* Insulin resistance syndrome: options for treatment // *South. Med. J.* 1999. Vol. 92. № 1. P. 2–15.
14. *Cree-Creen M., Gupta A., Coe G.V. et al.* Insulin resistance in type 2 diabetes youth relates to serum free fatty acids and muscle mitochondrial dysfunction // *J. Diabetes Complications*. 2017. Vol. 31. № 1. P. 141–148.
15. *Greenman R.L., Panasyuk S., Wang X. et al.* Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9498. P. 1711–1717.



16. Zimny S., Dessel F., Ehren M. et al. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 10. P. 1810–1814.
17. Cobb J., Claremont D. Noninvasive measurement techniques for monitoring of microvascular function in the diabetic foot // Int. J. Low. Extrem. Wounds. 2002. Vol. 1. № 3. P. 161–169.
18. Zhang P., Lu J., Jing Y. et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis // Ann. Med. 2017. Vol. 49. № 2. P. 106–116.
19. Lim J.Z., Ng N.S., Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers // J. R. Soc. Med. 2017. Vol. 110. № 3. P. 104–109.
20. Dremin V.V., Zhrebtsov E.A., Sidorov V.V. et al. Multimodal optical measurement for study of lower limb tissue viability in patients with diabetes mellitus // J. Biomed. Opt. 2017. Vol. 22. № 8. P. 1–10.
21. Поленов С.А. Основы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008. Т. 7. № 1 (25). С. 5–19.
22. Klonizakis M., Manning G., Lingam K. et al. Effects of diabetes on the cutaneous microcirculation of the feet in patients with intermittent claudication // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2015. Vol. 61. № 3. P. 439–444.
23. Kabbani M., Rotter R., Busche M. et al. Impact of diabetes and peripheral arterial occlusive disease on the functional microcirculation at the plantar foot // Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. 2013. Vol. 1. № 7. P. e48.
24. Heikal A.A. Intracellular coenzymes as natural biomarkers for metabolic activities and mitochondrial anomalies // Biomark. Med. 2010. Vol. 4. № 2. P. 241–263.
25. Fernyhough P., McGavock J. Mechanisms of disease: mitochondrial dysfunction in sensory neuropathy and other complications in diabetes // Handb. Clin. Neurol. 2014. Vol. 126. P. 353–377.
26. Подкольный Н.Л., Твердохлеб Н.Н., Подкольная О.А. Математическая модель циркадного осциллятора млекопитающих: взаимодействие с системой NAD⁺/SIRT1 и возрастные изменения экспрессии генов циркадного осциллятора // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016. Т. 20. № 6. С. 848–856.
27. Luo X., Li R., Yan L.J. Roles of pyruvate, NADH, and mitochondrial complex I in redox balance and imbalance in β cell function and dysfunction // J. Diabetes Res. 2015. Vol. 2015. ID 512618.
28. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 24. P. 2457–2471.
29. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis // Symmetry. 2018. Vol. 10. № 4. ID 103 // www.mdpi.com/2073-8994/10/4/103.
30. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V. et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor B-subunit alone and in the presence of insulin // Nutr. Diabetes. 2015. Vol. 5. ID e169.
31. Горбунов Е.А. Изучение антидиабетической активности и механизмов действия комбинированного препарата, содержащего антитела к бета-субъединице рецептора инсулина и антитела к эндотелиальной синтазе оксида азота в релиз-активной форме: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2016.
32. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 4. С. 454–456.
33. Белоус А.С. Исследование эндотелиопротективных свойств препарата «Импаса»: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Курск, 2008.

Laser Doppler Flowmetry and Fluorescence Spectroscopy Use to Assess the Condition of the Microcirculatory Bed and Tissue Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on the Background of Subetta Therapy

M.V. Shinkin¹, L.A. Zvenigorodskaya, MD, PhD, Prof.¹, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}

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

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

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

Diabetes mellitus is a disease that is associated with various complications, primarily microvascular. Therefore, one of the important tasks of diabetology is the timely identification of risk factors for their development and prevention. Laser Doppler flowmetry in combination with laser fluorescence spectroscopy should be considered as informative methods for evaluating the function of the microcirculatory tissue system, including blood flow microcirculation and oxidative metabolism. The advantage of this approach is not only the high information content, but as well safety and the possibility of dynamic observation, objectivity and obtaining data on tissue metabolism (oxidized flavin adenine dinucleotide and restored nicotinamide adenine dinucleotide). The article presents the results of the study of the condition of the microcirculatory bed and tissue metabolism in 16 patients with type 2 diabetes. Ten of them were treated with Metformin at a dose of 1000 mg twice a day (morning and evening), six with Metformin and Subetta. It was found that the use of Metformin and Subetta contributed to significant improvement in microcirculation and tissue metabolism.

Key words: laser Doppler flowmetry, laser fluorescent spectroscopy, diabetes, restored nicotinamide adenine dinucleotide, flavin adenine dinucleotide, insulin resistance, Subetta

18–19
сентября '20

V научно–практическая конференция
с международным участием



Инновации в диагностике
и лечении сердечно–сосудистых
заболеваний

#CARDIO*

Реклама



Парк Инн от Рэдиссон Пулковская
Площадь Победы д. 1, Санкт-Петербург



Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в лечении сахарного диабета 2 типа в клинической практике

Н.А. Петунина, д.м.н., проф., М.Э. Тельнова, к.м.н., Е.В. Гончарова, к.м.н.

Адрес для переписки: Милена Эдуардовна Тельнова, milena.telnova@mail.ru

Для цитирования: Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в лечении сахарного диабета 2 типа в клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 12. С. 16–24.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-12-16-24

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире продолжает увеличиваться. При этом более 90% случаев приходится на СД 2 типа. На сегодняшний день новым классом препаратов, применяемых в клинической практике при СД 2 типа, являются глифлозины – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Механизм их действия направлен на ингибирование реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, что способствует увеличению экскреции глюкозы с мочой. Данный эффект является глюкозозависимым. Как следствие, терапия иНГЛТ-2 ассоциируется с уменьшением риска гипогликемии. В России зарегистрированы пять представителей иНГЛТ-2: дапаглифлозин (Форсига), ипраглифлозин (Суглат), канаглифлозин (Инвокана), эмпаглифлозин (Джардинс) и эртуглифлозин (Стиглатра). Ипраглифлозин был зарегистрирован в Российской Федерации в мае 2019 г. Эффективность и безопасность ипраглифлозина (препарат Суглат) как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами продемонстрированы в ряде клинических исследований. Установлено, что ипраглифлозин в дозах 50 и 100 мг способен улучшать гликемический контроль, показатели липидного обмена, снижать массу тела и артериальное давление. Кроме того, его можно использовать у пациентов с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации > 30 мл/мин/1,73 м²).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ипраглифлозин

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) ежегодно увеличивается. Эта тенденция характерна для всех стран, в том числе для России. Согласно данным федерального регистра СД, на конец декабря 2018 г. в Российской Федерации на диспансерном учете состояло 4 584 575 человек (3,1% населения), из них 4 238 503 – с сахарным диабетом 2 типа [1]. Однако более половины больных не знают о своем диагнозе. Так, в ходе всероссийского эпидемиологического исследования NATION было установлено, что 5,4% населения в возрасте от 20 до 79 лет страдают СД 2 типа, при этом 54% не знают о наличии заболевания. У 19,3% обследованных выявлены предиабет или высокий риск развития СД 2 типа [2]. Надлежащий контроль СД может предотвратить и замедлить прогрессирование осложнений [3, 4]. Медикаментозное лечение СД 2 типа должно влиять на основные механизмы нарушения углеводного обмена [5]. С учетом того



что СД 2 типа – мультифакторное, постоянно прогрессирующее заболевание со сложным патогенезом, необходим комплекс мероприятий, направленных на нормализацию не только уровня глюкозы в плазме, но и других показателей, например липидного спектра, артериального давления, массы тела. Особенностью современной диабетологии является персонализированный подход к лечению. В частности, при определении целей лечения должны учитываться возраст пациента, его функциональная зависимость, а также наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и риска развития тяжелой гипогликемии (таблица). Для большинства взрослых пациентов с СД целесообразным является уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7,0% [1]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, стратегия терапии зависит от того, насколько исходный уровень HbA1c пациента превышает индивидуальные целевые показатели. На старте медикаментозного лечения может применяться либо монотерапия, либо комбинированная терапия [1]. Лечение рекомендуют начинать с метформина (в качестве приоритетного препарата), при неэффективности или высокой гипергли-

кемии – его комбинации с другими сахароснижающими препаратами [1]. В ряде клинических случаев, таких как риск гипогликемий, АССЗ, хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение, определенные классы сахароснижающих препаратов или отдельные препараты имеют доказанные преимущества. Так, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или с высоким риском ее развития в состав сахароснижающей терапии можно включать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) [1]. Этот класс препаратов является приоритетным у лиц с АССЗ или высоким/очень высоким риском их развития. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации по изучению диабета, представленным на Европейском конгрессе кардиологов в августе 2019 г., пациентам с впервые выявленным СД 2 типа, тем, кто уже имеет АССЗ и/или высокий/очень высокий риск развития данной патологии, в качестве препаратов первой линии следует назначать иНГЛТ-2 или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) [6]. Эксперты Российской ассоциации эндокринологов (2019 г.) [1] также предлагают при лечении СД 2 типа

у пациентов с АССЗ или высоким или очень высоким риском развития ССЗ в качестве препаратов выбора использовать иНГЛТ-2 и аГПП-1 [1].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Применение иНГЛТ-2 рекомендовано национальными и международными руководствами по терапии СД 2 типа [1, 7].

Ингибиторы НГЛТ-2 представляют собой достаточно новый класс сахароснижающих препаратов. Их действие направлено на подавление реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, что способствует увеличению экскреции глюкозы с мочой [8]. Индуцированная иНГЛТ-2 глюкозурия оказывает влияние не только на уровень HbA1c, но и на массу тела, артериальное давление [9, 10].

Необходимо отметить, что действие иНГЛТ-2 является инсулиннезависимым. Однако оно зависит от уровня глюкозы и становится минимальным при значениях менее 5 ммоль/л. Поэтому при использовании иНГЛТ-2 по сравнению с применением других сахароснижающих препаратов, действие которых зависит от степени инсулинорезистентности или секреции инсулина, риск гипогликемий уменьшается [11].

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c^{1,2}

Клинические характеристики/ риски	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			функционально независимые	функционально зависимые		
				без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ³ и/или риска тяжелой гипогликемии ⁴	< 6,5%	< 7,0%	7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			

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

¹ Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным.

² В соответствии со стандартами DCCT нормальный уровень до 6%.

³ Ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

⁴ Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП 3–5 стадий, деменция.



Ингибиторы НГЛТ-2 также способны улучшать функцию β -клеток и чувствительность мышечной ткани к инсулину [12], защищать органы-мишени.

В частности, кардио- и нефропротективные эффекты иНГЛТ-2 доказаны в исследованиях сердечно-сосудистой безопасности EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE.

Таким образом, иНГЛТ-2 позволяют расширить возможности персонализированного подхода к лечению пациентов с СД 2 типа.

В настоящее время в распоряжении российских врачей есть пять препаратов из класса иНГЛТ-2: дапаглифлозин (Форсига), ипраглифлозин (Суглат), канаглифлозин (Инвокана), эмпаглифлозин (Джардинс) и эртуглифлозин (Стиглатра).

Ипраглифлозин

Ипраглифлозин – новый препарат из класса иНГЛТ-2. Он был зарегистрирован в России в мае 2019 г. Его ингибирующая активность в отношении НГЛТ-2 в 860 раз выше, чем в отношении НГЛТ-1 [13].

Эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность ипраглифлозина как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами доказаны в ряде клинических исследований [14–19].

Согласно данным метаанализа клинических исследований, монотерапия ипраглифлозином в дозах 50 и 100 мг способствовала снижению уровня HbA1c на 1,20 и 1,48% соответственно [20].

Добавление ипраглифлозина в дозе 50 мг/сут к метформину приводило к снижению уровня HbA1c на 1,30%, к производным сульфонилмочевины – на 1,14% [15].

Как было отмечено ранее, иНГЛТ-2 способны значимо снижать массу тела. Известно, что это достигается преимущественно за счет жировой массы. Уменьшается не только подкожное, но и висцеральное жировое депо.

Ингибирование НГЛТ-2 приводит к потере 60–80 г/сут глюкозы

Ингибиторы НГЛТ-2 способны значимо снижать массу тела, что достигается преимущественно за счет жировой массы.

Уменьшается не только подкожное, но и висцеральное жировое депо.

Ингибирование НГЛТ-2 приводит к потере 60–80 г/сут глюкозы с мочой, вследствие чего создается отрицательный энергетический баланс. Это обеспечивает потерю 240–320 ккал/сут.

Результаты проведенных исследований подтвердили положительное влияние ипраглифлозина на массу тела

с мочой, вследствие чего создается отрицательный энергетический баланс. Это обеспечивает потерю 240–320 ккал/сут [21, 22].

Результаты проведенных исследований подтвердили положительное влияние ипраглифлозина на массу тела. Так, при добавлении ипраглифлозина к метформину она снижалась в среднем на 2,33 кг ($p < 0,001$) [15].

Данные о долгосрочной эффективности и безопасности терапии ипраглифлозином были получены в многоцентровом исследовании в условиях реальной клинической практики STELLA-LONG TERM (2018 г.). В нем приняли участие более 11 000 пациентов, которым впервые был назначен ипраглифлозин. Средний возраст исследуемых составил $56,9 \pm 12,2$ года, средний уровень HbA1c – $8,11 \pm 2,80\%$, показатель глюкозы плазмы натощак (ГПН) – $167,6 \pm 59,8$ мг/дл, индекс массы тела (ИМТ) – $29,14 \pm 5,29$ кг/м², расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – $81,94 \pm 21,75$ мл/мин/1,73 м². Средняя продолжительность СД составила $7,96 \pm 6,45$ года, у 23,5% длительность заболевания была менее пяти лет. У подавляющего большинства (83,7%) участников исследования выявлены сопутствующие заболевания [23].

Через 24 недели на фоне терапии ипраглифлозином уровень HbA1c снизился на 0,80%. Достигнутое улучшение отмечалось на протяжении всего периода исследования. Через три года от начала программы HbA1c в среднем уменьшился на 0,71% от исходных значений.

Кроме того, отмечена тенденция к снижению массы тела. Положительный результат (-2,3 кг) также сохранялся в течение трех лет [23]. Систолическое артериальное давление уменьшилось на 3,7 мм рт. ст., диастолическое – на 2,1 мм рт. ст., уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – на 2,4 мг/дл.

На фоне длительной терапии ипраглифлозином СКФ оставалась относительно стабильной. Небольшое ее снижение (-3,2% от исходного) отмечалось только после инициации терапии иНГЛТ-2. Через три года СКФ уменьшилась на 2,7% от исходного значения, что может свидетельствовать о способности ипраглифлозина сохранять функцию почек [23].

Особый интерес представляет объединенный анализ данных пяти клинических исследований о влиянии значений ИМТ на эффективность и безопасность ипраглифлозина у пациентов с СД 2 типа.

Снижение уровня HbA1c слабо коррелировало с изменением массы тела. Применение ипраглифлозина ассоциировалось с улучшением показателей артериального давления, триглицеридов, ХС-ЛПНП, уровня инсулина, адипонектина и лептина. Так, в группе ипраглифлозина по сравнению с группой плацебо значимое снижение уровня инсулина в сыворотке натощак наблюдалось практически у всех пациентов независимо от ИМТ ($p < 0,05$), за исключением больших с ИМТ ≥ 23 и < 25 кг/м². Снижение концентрации лептина также было более значительным в группах ипраглифлозина ($p < 0,05$), за исключением паци-



ентов с ИМТ ≥ 28 кг/м². Уровень адипонектина значительно увеличился у всех пациентов, получавших ипраглифлозин ($p < 0,001$): как с ИМТ < 23 кг/м² ($p < 0,05$), так и с ИМТ ≥ 23 и < 25 кг/м² ($p < 0,01$). Таким образом, было установлено, что ИМТ не влиял на безопасность и переносимость [24].

В ряде клинических исследований продемонстрирована возможность использования ипраглифлозина у пациентов с нарушенной функцией почек (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м²) [25] и лиц пожилого возраста (старше 75 лет) [26].

Эффективность и безопасность ипраглифлозина у больных СД 2 типа с нарушенной функцией почек оценивались в 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании LANTERN с последующим открытым 28-недельным периодом наблюдения [25]. В исследование было включено 165 пациентов в возрасте от 20 до 74 лет. Длительность СД до начала исследования составляла 12 недель и более. Нарушение функции почек было легким и умеренным – расчетная СКФ ≥ 30 и < 90 мл/мин/1,73 м². Участники исследования не достигали целевой гликемии на фоне диетотерапии (в сочетании с физической активностью) или ее комбинации с одним из пероральных сахароснижающих препаратов (ингибитором α -глюкозидазы, производным сульфонилмочевины или пиоглитазоном). У пациентов с легким нарушением функции почек лечение ипраглифлозином способствовало более значимому

снижению уровня HbA1c ($-0,56\%$, $p < 0,001$), чем у пациентов с умеренным нарушением ($-0,26\%$, разница с плацебо незначимая). В группе плацебо HbA1c уменьшился на 0,26 у лиц с легкой степенью нарушения функции почек и на 0,09% – с умеренной [25].

Ипраглифлозин способствовал снижению массы тела как при легком, так и умеренном нарушении функции почек.

Указанная терапия хорошо переносилась и имела приемлемый уровень безопасности.

Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа подтверждена в исследованиях реальной клинической практики CVD-REAL и CVD-REAL 2. В исследовании CVD-REAL анализировали данные американского и европейских регистров больных СД [27], в исследовании CVD-REAL 2 – национальных регистров Японии, Сингапура, Южной Кореи, Израиля, Канады и Австралии [24]. В исследовании CVD-REAL 2 впервые проведена оценка безопасности не только зарегистрированных в США и Европе, но и других одобренных в 2015 г. глифлозинов, включая ипраглифлозин. В структуре принимаемых иНГЛТ-2 на долю дапаглифлозина приходилось 75%, эмпаглифлозина – 9%, ипраглифлозина – 8%, канаглифлозина – 4%, тофоглифлозина – 3%, лусеоглифлозина – 1%.

Применение иНГЛТ-2 по сравнению с использованием других сахароснижающих препаратов ассоциировалось с более низким риском смерти (ОП 0,51 при 95%-ном доверитель-

ном интервале (ДИ) 0,37–0,70; $p < 0,001$), сердечной недостаточности (ОП 0,64 (95% ДИ 0,50–0,82); $p < 0,001$), смерти или сердечной недостаточности (ОП 0,60 (95% ДИ 0,47–0,76); $p < 0,001$), инфаркта миокарда (ОП 0,81 (95% ДИ 0,74–0,88); $p < 0,001$) и инсульта (ОП 0,68 (95% ДИ 0,55–0,84); $p < 0,001$). Результаты были сопоставимы как в разных странах, так и в подгруппах исследуемых, включая пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и без таковых [24].

Таким образом, в исследованиях CVD-REAL и CVD-REAL 2 была подтверждена способность иНГЛТ-2 снижать риск сердечно-сосудистых событий. Пациенты, получавшие их, имели преимущество в отношении снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, общей смерти, инфаркта миокарда и инсульта [27, 28].

При объединенном анализе данных шести рандомизированных плацебоконтролируемых исследований установлено улучшение кардиометаболических факторов риска у пациентов с СД 2 типа, получавших ипраглифлозин в дозе 50 мг, по сравнению с принимавшими плацебо. У них исходно и до окончания лечения (12–24 недели) оценивались уровень HbA1c, масса тела, индекс инсулинорезистентности (НОМА-R) и функции β -клеток (НОМА- β), концентрация базального инсулина в сыворотке крови, показатели систолического артериального давления, липидного профиля, печеночных трансаминаз [29].

В группе ипраглифлозина все показатели, за исключением ХС-ЛПНП, значительно улучшились. Так, средняя разница в уровне HbA1c между пациентами, получавшими плацебо и ипраглифлозин, составила $-1,04\%$ (95% ДИ $-1,133$ – $-0,941\%$, $p < 0,001$). Улучшение показателей HbA1c, НОМА-R, НОМА- β , а также функции печени было более значительным в группах с высокими факторами риска, чем в группах с низкими факторами риска [29].

Применение иНГЛТ-2 по сравнению с использованием других сахароснижающих препаратов ассоциировалось с более низким риском смерти (ОП 0,51 (95% ДИ 0,37–0,70); $p < 0,001$), сердечной недостаточности (ОП 0,64 (95% ДИ 0,50–0,82); $p < 0,001$), смерти или сердечной недостаточности (ОП 0,60 (95% ДИ 0,47–0,76); $p < 0,001$), инфаркта миокарда (ОП 0,81 (95% ДИ 0,74–0,88); $p < 0,001$) и инсульта (ОП 0,68 (95% ДИ 0,55–0,84); $p < 0,001$)



Метаанализ 13 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с участием 2535 пациентов с СД также подтвердил эффективность и безопасность ипраглифлозина [8, 15, 30–33]. Преимущество ипраглифлозина в дозе 50 мг перед плацебо продемонстрировано в отношении HbA1c (стандартизированная средняя разница (ССР) 1,20% (95% ДИ -1,47– -0,93); $p < 0,001$) (рис. 1) [30].

Значимо снизился уровень ГПН ($p < 0,001$), инсулина сыворотки крови натощак (ССР 1,64 (95% ДИ -2,70– -0,59); $p = 0,002$) и масса тела (ССР 0,85 (95% ДИ -1,19– -0,51); $p < 0,001$) (рис. 2).

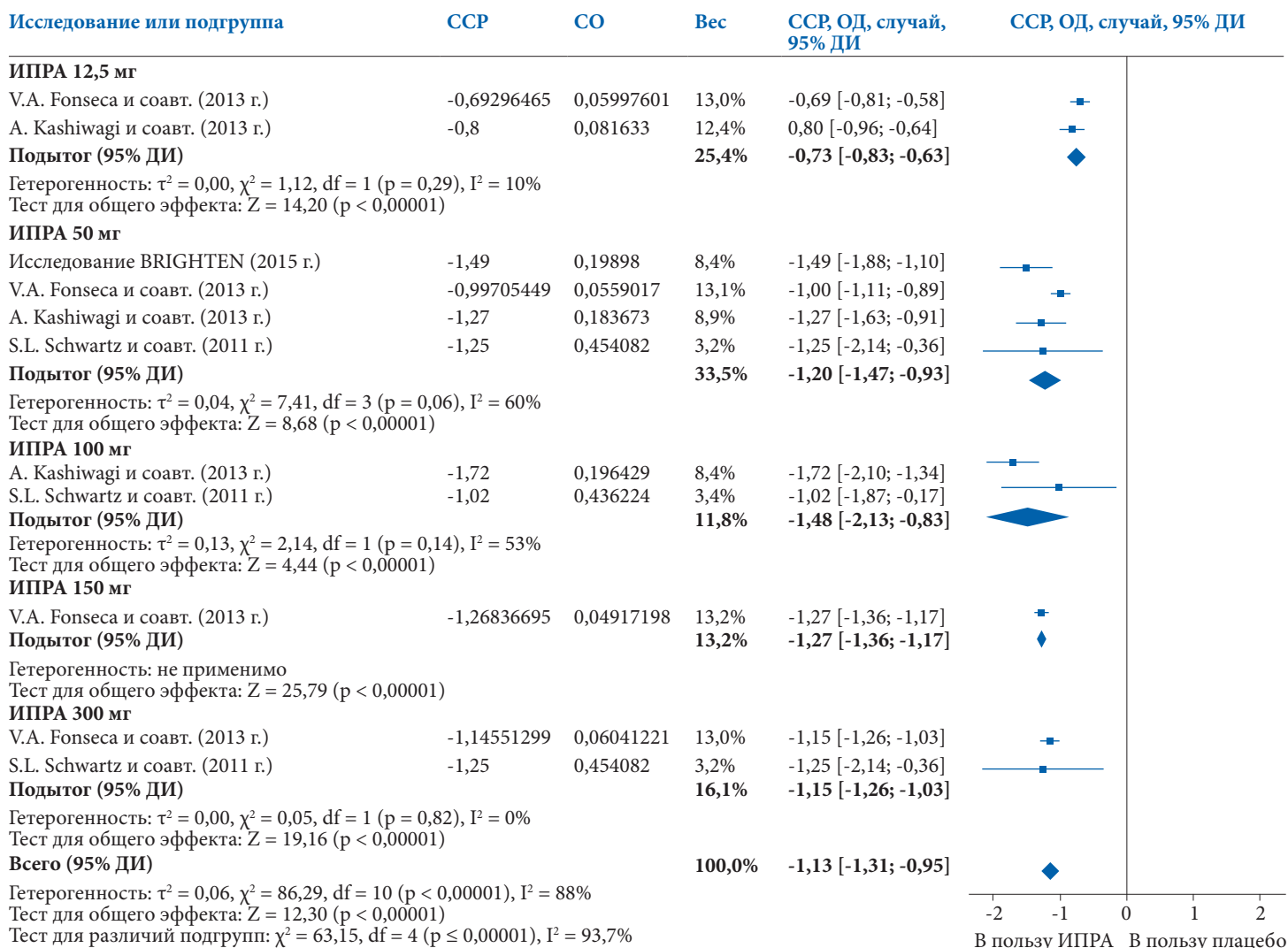
Зафиксировано также изменение НОМА-β. Так, расчетные величины общего эффекта свидетельствовали о превосходстве ипраглифлозина над плацебо (ССР 0,58 (95% ДИ 0,23–0,93); $p = 0,001$) [8]. Установлено, что комбинированная терапия ипраглифлозином в дозе 50 мг с метформинном, инсулином в сочетании с ингибиторами дипептидилпептидазы 4 или без них, производными сульфонилмочевины и пиоглитазоном способствовала лучшему контролю гликемии и существенному снижению массы тела по сравнению с применением плацебо. Ипраглифлозин как в монотерапии, так и в составе

комбинированной терапии обладал приемлемым профилем безопасности.

Побочные эффекты

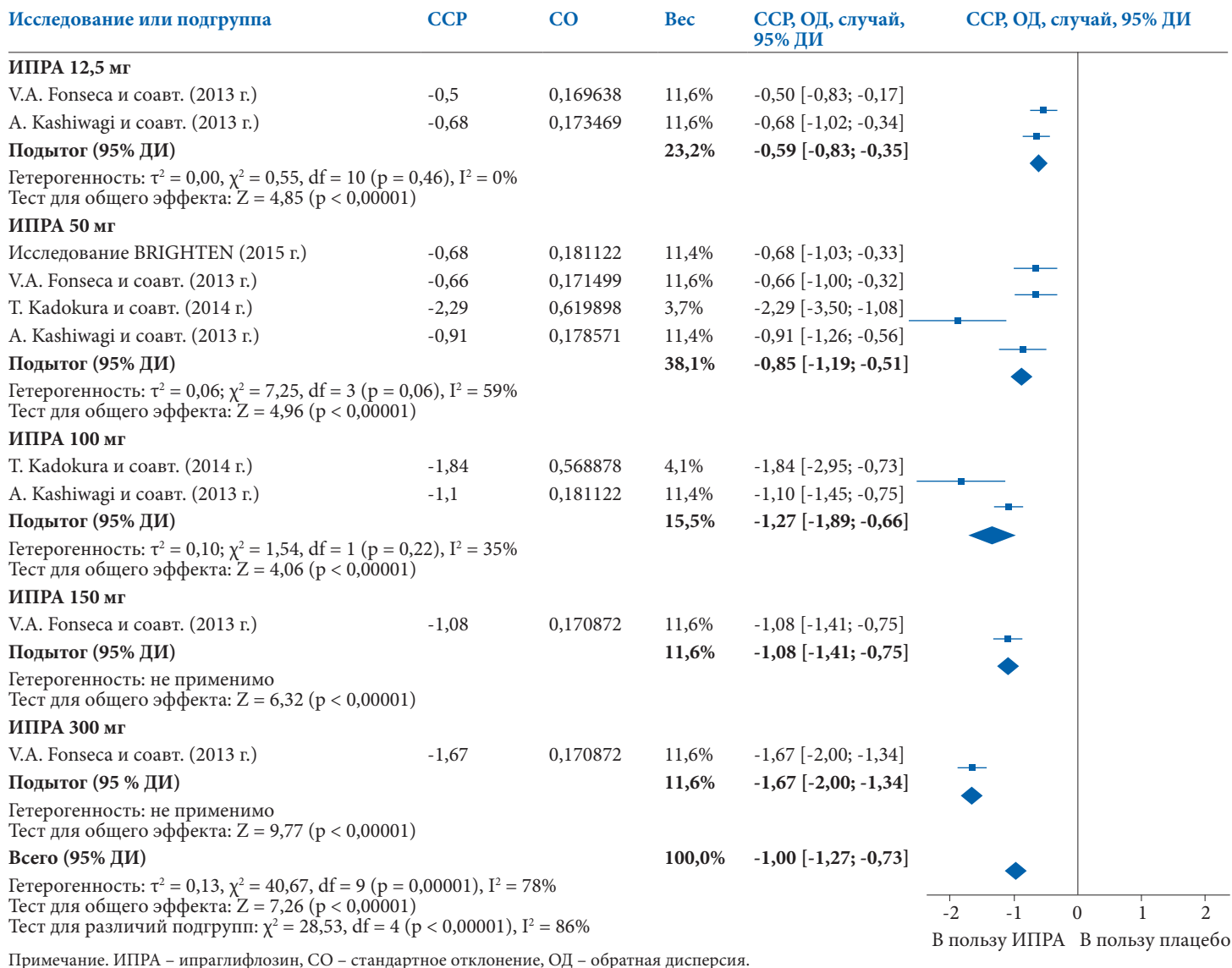
Известно, что на фоне приема иНГЛТ2 возможно развитие урогенитальных инфекций, повышение риска развития кетоацидоза [28], переломов, ампутаций нижних конечностей, гангрены Фурнье и др.

Терапия ипраглифлозином ассоциировалась с редкими случаями развития генитальной инфекции [8, 23, 25]. Случаи возникновения кетоацидоза у больных, получавших ипраглифлозин, не зафиксированы, клинически значимое



Примечание. ИПРА – ипраглифлозин, СО – стандартное отклонение, ОД – обратная дисперсия.

Рис. 1. Средняя разница изменения HbA1c, %



Примечание. ИПРА – ипраглифлозин, СО – стандартное отклонение, ОД – обратная дисперсия.

Рис. 2. Средняя разница изменения массы тела, кг

повышение уровня кетоновых тел в моче отмечалось очень редко – у 4,8% в группах ипраглифлозина и 1,1% – в группах плацебо [23]. Чтобы избежать данных осложнений, а также если есть опасение в сохранности инсулиносекреторной способности поджелудочной железы, при решении вопроса о назначении глифлозинов рекомендуется определять уровень С-пептида в крови [34].

Результаты клинических исследований фаз II, III и IV, ретроспективных анализов баз данных, а также постмаркетингового мониторинга безопасности, на основании которых (наряду с другими

факторами) оценивалось влияние иНГЛТ-2 на риск переломов и ампутаций, свидетельствуют, что иНГЛТ-2 не отличались от плацебо, метформина, производных сульфонилмочевины, инкретиннов. В частности, на фоне лечения ипраглифлозином риск переломов и ампутаций нижних конечностей не повышался [8, 20, 35].

Заключение

Данные клинических исследований подтверждают эффективность и безопасность ипраглифлозина как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии у пациентов с СД 2 типа.

Наряду с улучшением контроля гликемии ипраглифлозин клинически значимо улучшает липидный профиль крови, снижает массу тела и артериальное давление. Среди его преимуществ следует выделить возможность использования у пациентов с нарушенной функцией почек (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м²) и лиц пожилого возраста (старше 75 лет). Применение ингибиторов НГЛТ-2, в том числе ипраглифлозина, может снизить риски развития, а также прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа [36].



Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 144–159.
3. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
5. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Диагностика и выбор метода лечения сахарного диабета 2 типа // Клиническая фармакология и терапия. 2018. № 27(2). С. 1–7.
6. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41. № 2. P. 255–323.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019 // Diabetes Care. 2019. Vol. 42. Suppl. 1. P. S1–193.
8. Elgebaly A., Abdelazeim N., Abdelazeim B. et al. Tolerability and efficacy of ipragliflozin in the management of inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2018.
9. D'Emden M., Amerena J., Deed G. et al. SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: transforming clinical care in type 2 diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract. 2018. Vol. 136. P. 23–31.
10. Lee S. Update on SGLT2 inhibitors-new data released at the American Diabetes Association // Crit. Pathw. Cardiol. 2017. Vol. 16. № 3. P. 93–95.
11. Scheen A. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment // Drugs. 2015. Vol. 75. № 1. P. 33–59.
12. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S. et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients // J. Clin. Invest. 2014. Vol. 124. № 2. P. 499–508.
13. Kashiwagi A., Maegawa H. Metabolic and hemodynamic effects of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Investig. 2017. Vol. 8. № 4. P. 416–427.
14. Kurosaki E., Ogasawara H. Ipragliflozin and other sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: preclinical and clinical data // Pharmacol. Ther. 2013. Vol. 139. № 1. P. 51–59.
15. Kashiwagi A., Kazuta K., Yoshida S., Nagase I. Randomized, placebo-controlled, double-blind glycemic control trial of novel sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Investig. 2014. Vol. 5. № 4. P. 382–391.
16. Kashiwagi A., Kazuta K., Goto K. et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17. № 3. P. 304–308.
17. Lu C.H., Min K.W., Chuang L.M. et al. Efficacy, safety, and tolerability of ipragliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control with metformin: results of a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial // J. Diabetes Investig. 2016. Vol. 7. № 3. P. 366–373.
18. Han K.A., Chon S., Chung C.H. et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // Diabetes. Obes. Metab. 2018. Vol. 20. № 10. P. 2408–2415.
19. Ishihara H., Yamaguchi S., Nakao I. et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (IOLITE): a 36-week, open-label extension of a 16-week, randomized, placebo-controlled, double-blind study // Diabetol. Int. 2019. Vol. 10. № 1. P. 37–50.
20. Shestakova M.V., Wilding J.P.H., Wilpshaar W. et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract. 2018. Vol. 146. P. 240–250.
21. Aronne L.J., Segal R.K. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications // Obes. Res. 2002. Vol. 10. Suppl. 1. P. 14S–21S.
22. Bailey C.J. The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity // BMJ. 2011. Vol. 342. ID d1996.
23. Nakamura I., Maegawa H., Tobe K. et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study // Expert Opin. Pharmacother. 2018. Vol. 19. № 3. P. 189–201.
24. Kashiwagi A., Maegawa H. Metabolic and hemodynamic effects of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Investig. 2017. Vol. 8. № 4. P. 416–427.



25. Kashiwagi A., Takahashi H., Ishikawa H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 2. P. 152–160.
26. Yokote K., Terauchi Y., Nakamura I., Sugamori H. Real-world evidence for the safety of ipragliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (STELLA-ELDER): final results of a post-marketing surveillance study // *Expert Opin. Pharmacother.* 2016. Vol. 17. № 15. P. 1995–2003.
27. Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z. et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors) // *Circulation.* 2017. Vol. 136. № 3. P. 249–259.
28. Kashiwagi A., Shestakova M.V., Ito Y. et al. Safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase II/III/IV clinical trials // *Diabetes Ther.* 2019. Vol. 10. № 6. P. 2201–2217.
29. Kashiwagi A., Sakatani T., Nakamura I. et al. Improved cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes treated with ipragliflozin: a pooled analysis of six randomized, placebo-controlled trials // *Endocr. J.* 2018. Vol. 65. № 7. P. 693–705.
30. Fonseca V.A., Ferrannini E., Wilding J.P. et al. Active- and placebo-controlled dose-finding study to assess the efficacy, safety, and tolerability of multiple doses of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Diabetes Complications.* 2013. Vol. 27. № 3. P. 268–273.
31. Kashiwagi A., Kazuta K., Takinami Y. et al. Ipragliflozin improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study // *Diabetology International.* 2015. Vol. 6. P. 8–18.
32. Schwartz S.L., Akinlade B., Klasen S. et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ipragliflozin (ASP1941), a novel and selective inhibitor of sodium-dependent glucose co-transporter 2, in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Technol. Ther.* 2011. Vol. 13. № 12. P. 1219–1227.
33. Kadokura T., Akiyama N., Kashiwagi A. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 106. № 1. P. 50–56.
34. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials // *Lancet.* 2019. Vol. 393. № 10166. P. 31–39.
35. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
36. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017.

The Role of Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes in Clinical Practice

N.A. Petunina, MD, PhD, Prof., M.E. Telnova, PhD, E.V. Goncharova, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

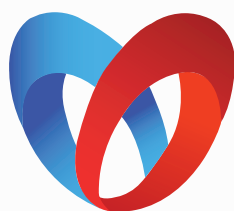
Contact person: Milena E. Telnova, milena.telnova@mail.ru

The prevalence of diabetes mellitus (DM) continues to increase worldwide. The share of type 2 diabetes accounts for approximately more than 90% of the total number of patients with diabetes. To date, the newest class of drugs used in clinical practice are gliflozines – inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 (iSGLT-2).

The mechanism of action of the latter is to inhibit the reabsorption of glucose in the proximal convoluted tubules of the kidneys, which increases the excretion of glucose in the urine. It is important to note that the action of iSGLT-2 is glucose-dependent, which helps to reduce the risk of hypoglycemia. In Russia five representatives of iSGLT-2 are registered, such as: dapagliflozin (Forxiga), ipragliflozin (Suglat), canagliflozin (Invokana), empagliflozin (Jardiance), and ertugliflozin (Steglatra). Ipragliflozin is a new drug within iSGLT-2 class, registered in the Russian Federation in May, 2019.

The effectiveness and safety of ipragliflozin (drug Suglat) both in monotherapy and in combination with other anti-diabetics agents have been demonstrated in a number of clinical studies. Found that ipragliflozin (at doses of 50 and 100 mg) can improve glycemic control, lipid metabolism, reduce weight and blood pressure both in mono- and as part of combination therapy. It can be used in patients with impaired renal function (with GFR > 30 ml/min/1.73 m²) was demonstrated.

Key words: type 2 diabetes mellitus, type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors, ipragliflozin



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2020

WWW.SCARDIO.RU



29 СЕНТЯБРЯ – 1 ОКТЯБРЯ 2020 ГОДА | КАЗАНЬ



Снижение гипогликемических явлений на фоне применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в клинической практике

Е.В. Пекарева, к.м.н.

Адрес для переписки: Елена Владимировна Пекарева, pekarevaev@mail.ru

Для цитирования: Пекарева Е.В. Снижение гипогликемических явлений на фоне применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 12. С. 26–29.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-12-26-29

Поддержание целевой гликемии уменьшает риск развития и прогрессирования микрососудистых осложнений сахарного диабета, а также сердечно-сосудистых событий в долгосрочной перспективе. Однако это может осложняться частыми гипогликемическими состояниями. В статье приведены клинические случаи достижения целевых значений гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне комбинированной терапии с применением аналога инсулина длительного действия.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гипогликемия, гларгин 300 ЕД/мл

Введение

Согласно данным федерального регистра, в настоящее время в России сахарным диабетом (СД) страдает более 4,5 млн человек, из них более 90% – СД 2 типа [1]. Больше половины пациентов с СД 2 типа не достигают целевых показателей гликемии. Гипергликемия в свою очередь связана с развитием серьезных осложнений, которые снижают качество жизни больных. Одной из основных причин недостаточного контроля СД 2 типа является отсрочка интенсификации терапии, в том числе назначения инсулина. С одной стороны, согласно обновленным алгоритмам и консенсусам, добавление базального инсулина оправданно, если уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) превышает целевой более чем на 2,5% [2, 3]. С другой – в руководствах по сахарному диабету включены рекомендации по целевому уровню HbA1c \leq 6,5–7,0% для большинст-

ва пациентов с СД 2 типа, если это может быть достигнуто безопасным способом, что в клинической практике наблюдается редко.

Клиническая инертность, определяемая как неспособность специалиста интенсифицировать терапию, когда это необходимо, оказывает отрицательное влияние на своевременное достижение целей лечения у пациентов с СД 2 типа [4–6].

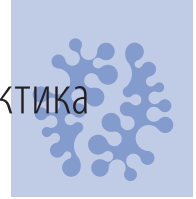
Еще одним фактором отсрочки интенсификации лечения является нежелание начинать лечение инсулином из-за страха инъекций. Инсулин часто начинают применять на поздних стадиях заболевания, после неудачных попыток применения нескольких сахароснижающих препаратов и при значениях гликемии, существенно превышающих рекомендованные.

Внедрение в клиническую практику аналогов инсулина пролонгированного действия, характеризующихся большей длительностью действия,

более ровным профилем действия и меньшей межсуточной вариабельностью по сравнению с инсулином НПХ при меньшем риске гипогликемии, облегчило достижение целевых показателей и внесло важный вклад в совершенствование лечения СД 2 типа [7, 8]. Аналоги базального инсулина пролонгированного действия второго поколения – инсулин деглудек 100 ЕД/мл и инсулин гларгин 300 ЕД/мл обладают лучшими фармакокинетическими/фармакодинамическими (ФК/ФД) свойствами и более ровным ФК/ФД-профилем по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл [9, 10].

При инициации инсулинотерапии часто возникают сложности с подбором доз инсулина. Для выработки практических рекомендаций группа канадских экспертов проанализировала научные данные и передовой клинический опыт [11]. В итоге был разработан документ, в котором даны ответы на часто задаваемые вопросы, связанные с инициацией терапии инсулином и подбором его дозы. В нем также изложены простые и практические рекомендации по эффективной инициации и подбору дозы базального инсулина [11–13].

Ниже представлен успешный опыт ранней инициации инсулинотерапии и снижения количества гипогликемических эпизодов при изменении и оптимальном подборе дозы инсулина у пациентов с СД 2 типа.



Опыт применения

Клинический случай 1

Пациент К., 64 года. Из анамнеза установлено, что больной страдает СД 2 типа в течение семи лет. Последние два года принимал метформин по 1000 мг два раза в день и вилдаглиптин по 50 мг два раза в день, генно-инженерный человеческий инсулин длительного действия 14 ЕД утром и 12 ЕД вечером. Самоконтроль гликемии проводил два-три раза в неделю. Согласно данным дневника самоконтроля, показатели глюкозы натощак – 9,0–12,0 ммоль/л, в течение дня – 5,8–11,0 ммоль/л, гипогликемические состояния – три-четыре раза в неделю. Масса тела в течение последнего года стабильная, индекс массы тела – 30,8 кг/м². Пациенту было назначено обследование, ведение дневника самоконтроля с измерением гликемии три-четыре раза в день.

При обследовании: уровень HbA1c – 7,2%, что немного выше целевого, показатели биохимического анализа крови без клинически значимых отклонений, данных, свидетельствующих о наличии микрососудистых осложнений, не установлено.

Фрагмент записи из дневника самоконтроля представлен на рис. 1. По данным дневника самоконтроля у пациента отмечена склонность к гипогликемическим состояниям в ночное время, что, скорее всего, обусловлено пиком действия генно-инженерного человеческого инсулина длительного действия. Проведена замена генно-инженерного человеческого инсулина на аналог инсулина длительного действия – инсулин гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®) в начальной дозе 14 ЕД. Кроме того, даны рекомендации в отношении самостоятельного подбора дозы инсулина с шагом 2 ЕД каждые три дня до достижения тощаковой гликемии 6,0–7,0 ммоль/л.

Фрагмент дневника самоконтроля после коррекции терапии представлен на рис. 2.

На повторном приеме с пациентом обсуждены данные дневника самоконтроля. Принято решение продолжить подбор дозы до достижения целевых значений глюкозы натощак в отсутствие гипогликемических эпизодов.

Через месяц больной отметил улучшение самочувствия, снижение частоты гипогликемических состояний.

Согласно данным дневника самоконтроля, на фоне приема метформина по 1000 мг два раза в день, вилдаглиптина по 50 мг два раза в день, введения 22 ЕД инсулина гларгин 300 ЕД/мл значения глюкозы натощак – 6,3–7,5 ммоль/л, в течение дня – 5,7–10,0 ммоль/л, легкие гипогликемические состояния отмечены один-два раза в неделю, чаще после физической нагрузки. Пациенту рекомендовано продолжить проводимую терапию.

Клинический случай 2

Пациент Н., 59 лет. Из анамнеза установлено, что длительность СД 2 типа – девять лет. В течение последних полутора – двух лет принимал метформин в дозе 1000 мг два раза в день, глимепирид в дозе 3 мг/сут утром, инсулин детемир 28 ЕД утром. Последние два месяца дозу детемира было рекомендовано увеличить до 32 ЕД/сут (по 16 ЕД утром и вечером). Масса тела в течение последнего года оста-

День	Доза инсулина утром, ЕД	Гликемия, ммоль/л					Доза инсулина вечером, ЕД
		03.00	08.30	14.00	18.30	22.00	
1-й	14	-	-	5,1	5,9	-	12
2-й	14	3,7 (мед)	10,8	6,2	-	11,2	12
3-й	14	4,3	8,7	-	7,2	9,9	12

Рис. 1. Запись из дневника самоконтроля пациента К. до коррекции терапии

День	Гликемия, ммоль/л					Доза инсулина, ЕД
	03.00	08.30	14.00	18.30	22.00	
2-й	-	12,2	-	-	11,8	14
3-й	9,8	11,0	9,6	-	-	16
5-й	8,9	9,7	-	8,0	9,9	16
8-й	-	7,8	-	-	7,1	18
9-й	6,9	8,0	6,2	7,9	6,8	20

Рис. 2. Запись из дневника самоконтроля пациента К. после коррекции терапии



вალასь стабильной, индекс массы тела – 29,7 кг/м². Согласно данным эпикриза, у больного дистальная диабетическая нейропатия, непролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз, артериальная гипертензия первой степени, уровень HbA1c – 7,8%. Поэтому было рекомендовано увеличить дозу инсулина.

В результате коррекции терапии увеличилось количество эпизодов гипогликемии, поэтому пациент был вынужден обратиться за консультацией.

Согласно данным дневника самоконтроля, показатели глюкозы натощак – 7,4–11,8 ммоль/л, в течение дня – 4,5–13,0 ммоль/л, гипогликемические состояния – один-два раза в сутки.

С учетом нецелевого уровня HbA1c, частых гипогликемических состояний с последующими гипергликемиями проведена замена инсулина детемир на аналог инсулина более длительного действия – инсулин гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®) в начальной дозе 20 ЕД, дозы таблетированных сахароснижающих препаратов оставлены без изменений. Разъяснены принципы самостоятельного подбора дозы препарата с шагом 2 ЕД каждые три дня до достижения тощачковой гликемии 6,0–7,0 ммоль/л в отсутствие гипогликемических состояний.

Через две недели на повторном приеме пациент предоставил дневник самоконтроля (рис. 3).

За прошедшее время гипогликемические состояния не наблюдались,

пациент настроен на достижение целевых значений. Рекомендовано продолжить введение 28 ЕД инсулина гларгин 300 ЕД/мл, ведение дневника самоконтроля и при сохранении нецелевой гликемии продолжить подбор дозы инсулина до достижения целевых значений тощачковой гликемии в отсутствие гипогликемических эпизодов.

Заключение

Успех инициации инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа зависит как от устранения барьеров и страхов применения инсулина, так и от частоты общения с пациентами. Регулярные контакты дают возможность обучить пациентов правильным принципам подбора дозы препарата, мотивировать их на самостоятельный контроль заболевания, а также выявить причины, вызывающие беспокойство [2, 14, 15]. С пациентами необходимо обсуждать следующие моменты [2]:

- 1) начальная доза не является окончательной;
- 2) нет максимальной дозы инсулина;
- 3) титрация дозы инсулина является ключевым моментом.

Кроме того, не следует забывать о необходимости пересмотра титрации дозы при недостижении целей лечения, возникновении гипогликемических состояний или смене типа или марки инсулина. Согласно результатам многонационального опроса, врачи предпочитают постепенный и безопасный подход к подбору дозы, чтобы избежать гипогликемий, а пациенты,

наоборот, испытывают разочарование из-за того, что достижение цели занимает много времени [16]. Таким образом, важно еще корректировать ожидания пациентов.

В приведенных клинических случаях больные уже получали инсулинотерапию и страха перед инъекциями у них не было, что облегчало достижение целей лечения.

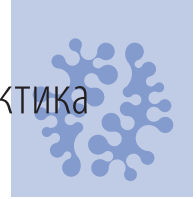
В обоих случаях с пациентами подробно обсуждались данные дневника самоконтроля, проводилось индивидуальное обучение технике инъекций и правилам подбора доз инсулина.

Начальную дозу инсулина следует увеличивать на регулярной основе с использованием целевого уровня глюкозы крови натощак в качестве детерминанта для корректировки [11]. Перед началом лечения для постановки целей и формирования поведения целесообразно информировать пациентов о том, что в значительном количестве случаев для достижения целевого уровня глюкозы крови натощак потребность в базальном инсулине может составить 35–50 ЕД. Это позволит преодолеть страх/нежелание пациентов повышать дозу инсулина.

Назначение аналогов базального инсулина длительного действия поможет устранить основные ограничения препаратов инсулина промежуточного действия. Речь, в частности, идет о таких ограничениях, как гипогликемия и вариабельность гликемии. Результаты клинических исследований подтверждают, что применение ана-

День	Гликемия, ммоль/л					Доза инсулина, ЕД
	03.00	08.30	14.00	18.30	22.00	
2-й	-	-	10,7	-	11,8	20
3-й	-	12,6	-	9,9	-	22
6-й	10,1	10,5	8,8	9,2	10,3	24
11-й	-	-	-	-	7,1	26
12-й	6,7	7,8	8,2	7,1	7,4	28
13-й	6,3	7,0	6,1	5,9	7,0	28

Рис. 3. Запись из дневника самоконтроля пациента Н. после коррекции терапии



лога инсулина длительного действия инсулина гларгин 300 ЕД/мл для подкожной инъекции один раз в день может в большей степени имитировать физиологическую секрецию инсулина и удовлетворить потребность в базальном

инсулине у пациентов с СД 2 типа. Соответствующие результаты ряда клинических испытаний и метаанализа свидетельствуют, что этот базальный инсулин нового поколения способствует более стабильному и устойчиво-

му гликемическому контролю при длительном лечении [17].

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов, связанного с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № 2S. С. 4–61.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № 1S1. С. 1–144.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019 // Diabetes Care. 2019. Vol. 42. Suppl. 1. P. S1–193.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 1. С. 5–23.
5. Lovshin J.A., Zinman B. Diabetes: clinical inertia – a barrier to effective management of T2DM // Nat. Rev. Endocrinol. 2013. Vol. 9. № 11. P. 635–636.
6. Khunti K. Clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus: a focused literature review // Br. J. Diabetes. 2015. Vol. 15. № 2. P. 65–69.
7. Heise T., Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes // Diabetes Obes. Metab. 2017. Vol. 19. № 1. P. 3–12.
8. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 11. P. 3080–3086.
9. Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K. et al. New insulin glargine 300 Units mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units mL⁻¹ // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 4. P. 637–643.
10. Heise T., Hermanski L., Nosek L. et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2012. Vol. 14. № 9. P. 859–864.
11. Berard L., Antonishyn N., Arcudi K. et al. Insulin matters: a practical approach to basal insulin management in type 2 diabetes // Diabetes Ther. 2018. Vol. 9. № 2. P. 501–519.
12. Partners guidelines for the treatment of type 2 diabetes in the non-pregnant adult. Partners Healthcare, 2012.
13. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Methods // Can. J. Diabetes. 2013. Vol. 37. Suppl. 1. P. S1–212.
14. Ross S.A. Breaking down patient and physician barriers to optimize glycemic control in type 2 diabetes // Am. J. Med. 2013. Vol. 126. № 9. Suppl. 1. P. S38–48.
15. Powers M.A., Bardsley J., Cypress M. et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes // Diabetes Educ. 2017. Vol. 43. № 1. P. 40–53.
16. Berard L., Bonnemaire M., Mical M., Edelman S. Insights into optimal basal insulin titration in type 2 diabetes: results of a quantitative survey // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20. № 2. P. 301–308.
17. Tien K.J., Hung Y.J., Chen J.F. et al. Basal insulin therapy: Unmet medical needs in Asia and the new insulin glargine in diabetes treatment // J. Diabetes Investig. 2019. Vol. 10. № 3. P. 560–570.

The Reduction of Hypoglycemic Events on the Background of the Use of Insulin Glargine 300 U/ml in Patients with Type 2 Diabetes in Clinical Practice

E.V. Pekareva, PhD

Endocrinology Research Centre

Contact person: Elena V. Pekareva, pekarevaev@mail.ru

Maintaining glycemic targets reduces the risk of the development and progression of microvascular complications of diabetes mellitus, as well as cardiovascular events in the long term. However, achieving target values may be complicated by frequent hypoglycemic events. The article presents the clinical cases of achieving the glycemic targets in patients with type 2 diabetes mellitus on combination therapy with long-acting insulin analog.

Key words: diabetes mellitus type 2, hypoglycemia, glargine 300 U/ml



Дулаглутид: клинические преимущества и вклад в терапию сахарного диабета 2 типа

Е.В. Бирюкова, д.м.н., проф., И.В. Соловьева

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

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Соловьева И.В. Дулаглутид: клинические преимущества и вклад в терапию сахарного диабета 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 12. С. 30–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-12-30-40

Статья посвящена актуальной проблеме медицины – лечению сахарного диабета (СД) 2 типа. В последние годы возможности терапии существенно расширились благодаря появлению инновационных классов сахароснижающих препаратов.

Известно, что у пациентов с СД 2 типа высок риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Для предупреждения атеросклеротических сосудистых осложнений должен осуществляться контроль не только гликемии, но и других факторов риска. В частности, при СД 2 типа снижен эффект эндогенных инкретинов. Установлено, что глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) – один из сильнейших стимуляторов секреции инсулина. Кроме того, он обладает защитными и модулирующими сердечно-сосудистыми эффектами.

Дулаглутид является агонистом рецепторов ГПП-1, сахароснижающее действие которого реализуется через инкретиновую систему.

Препараты данной группы влияют на многие патогенетические механизмы СД 2 типа и обладают высоким профилем безопасности.

Очевидным преимуществом дулаглутида является удобство применения – один раз в неделю.

Эффективность и безопасность дулаглутида как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами на разных этапах терапии подтверждены в серии рандомизированных клинических исследований фазы III AWARD. В этих исследованиях приняло участие в общей сложности 6000 пациентов с СД 2 типа.

Доказательная база в отношении эффективности и безопасности дулаглутида постоянно расширяется. Особый интерес могут представлять результаты исследования REWIND в отношении сердечно-сосудистой безопасности препарата.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гипергликемия, инкретины, глюкагоноподобный пептид 1, дулаглутид, исследование REWIND

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно возрастает, заметно опережая распространенность других неинфекционных заболеваний [1]. Согласно данным Международной федерации диабета, в 2019 г. в мире насчитывалось 463 млн пациентов с СД, при этом большая доля случаев приходилась на СД 2 типа [2]. Кроме того, отмечено существенное увеличение заболеваемости лиц среднего трудоспособного возраста. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД 2 типа, приводящими к ранней инвалидизации и преждевременной смерти, в том числе в трудоспособном возрасте, являются системные сосудистые осложнения. Важно напомнить, что у пациентов с СД 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий и смерти такой же, как у лиц без СД, но с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) [1, 3].

Значимым повреждающим фактором в отношении сердечно-сосудистой системы признана хроническая гипергликемия, которая запускает каскад патологических изменений (рис. 1) [4]. Достижение гликемического контроля предотвращает или значительно снижает риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений [5]. Вместе с тем СД 2 типа ассоци-



ируется с такими сопутствующими метаболическими нарушениями, как ожирение, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, каждое из которых представляет самостоятельный фактор высокого риска ухудшения сердечно-сосудистого прогноза [6, 7]. Именно поэтому для предупреждения развития атеросклеротических сосудистых осложнений у больных СД 2 типа должен осуществляться контроль не только гликемии, но и других факторов.

Вопреки ранее распространенному мнению, АССЗ не наносят «внезапный удар». На возможность их развития указывает наличие факторов риска. Они же позволяют отследить прогрессирование патологии, если она уже имеется [8].

В соответствии с обновленными рекомендациями Европейского кардиологического общества и Европейского общества по изучению сахарного диабета (2019 г.) все больные СД даже в отсутствие дополнительных факторов риска относятся к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, что определяет необходимость проведения агрессивных превентивных мер [9].

Столь бурный рост численности пациентов с СД 2 отчасти связан с высокой распространенностью в современной популяции ожирения. Избыточная масса тела у лиц с СД 2 типа способствует прогрессированию нарушений углеводного обмена и ухудшению прогноза, поэтому коррекция избыточной массы тела/ожирения должна быть составной частью лечения [10, 11]. Липотоксичность усугубляет метаболические нарушения, генерирует системную воспалительную реакцию, ухудшает чувствительность тканей к инсулину, способствует апоптозу бета-клеток, сосудистым нарушениям, включая эндотелиальную дисфункцию [12–14]. Снижение массы тела, напротив, улучшает чувствительность к инсулину клеток печени и скелетных мышц, а также способствует уменьшению накопления жира в поджелудочной железе [15].

Свой вклад в увеличение числа различных сосудистых осложнений

и смертности вносят неудовлетворительный контроль гликемии, неадекватный и неэффективный режим лечения. Так, серьезную проблему фармакотерапии представляют гипогликемические состояния, страх развития которых служит дополнительным препятствием в достижении метаболического контроля. Следует признать, что многие пациенты с СД не достигают целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Согласно результатам

исследования PANORAMA (кросс-секционный анализ данных о гликемическом контроле 5817 пациентов с СД 2 типа), в Европе большая доля больных СД 2 типа имеет уровень HbA1c $\geq 7\%$ (рис. 2) [16]. Одной из причин этого является низкая приверженность лечению. Однако диабетология как наука непрерывно развивается. За последние годы значительно изменилось представление о патофизиологии СД, накоплена большая доказательная база



Примечание. МСК – мезенхимальные стромальные клетки, АФК – активные формы кислорода, NO – оксид азота, NF-kB – ядерный фактор каппа В.

Рис. 1. Влияние гипергликемии на сердечно-сосудистую систему

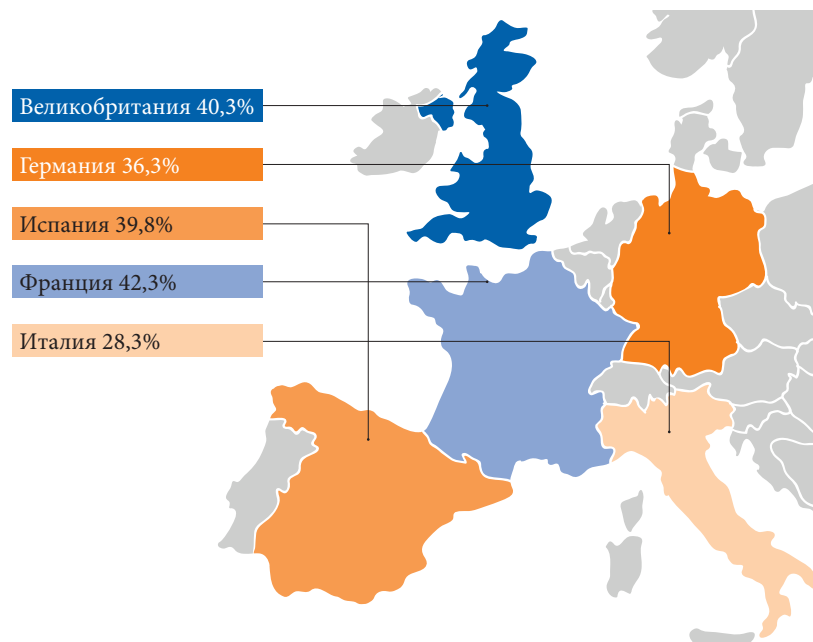


Рис. 2. Доля пациентов с СД 2 типа, не достигающих HbA1c $\geq 7\%$, в разных европейских странах



Рис. 3. Патогенетические механизмы СД 2 типа

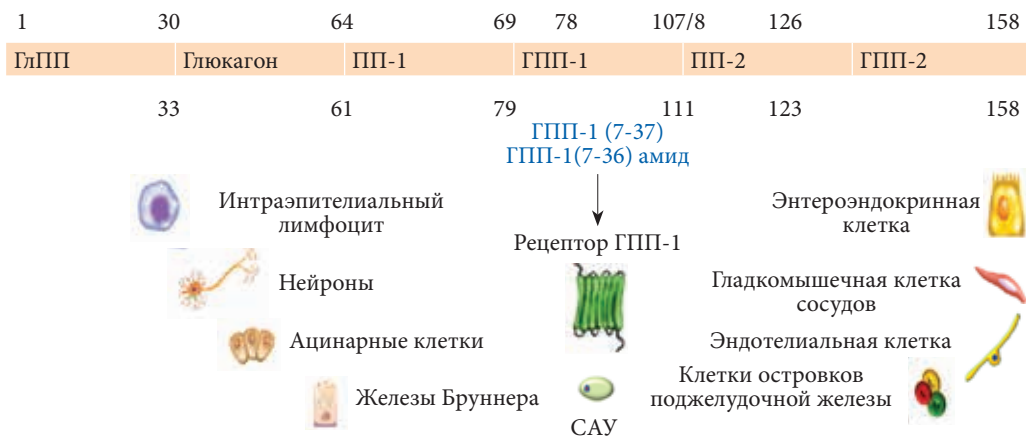
о влиянии разных терапевтических стратегий на развитие осложнений и исходы. Благодаря этому существенно расширились возможности лечения патологии и профилактики развития ее осложнений [17–19]. Следует также принимать во внимание прогрессирующий характер течения СД 2 типа. Со временем добиться клинического эффекта становится все труднее из-за снижения количества активно функционирующих бета-клеток. Необходимо отметить, что традиционные пероральные сахароснижающие препараты не могут остановить нарастающую потерю массы бета-клеток и восстановить их функцию, а инновационные – назначаются с опозданием, после того как масса или функция бета-клеток значительно снизилась [19, 20].

Высокого сахароснижающего потенциала и поддержания эффективного контроля гликемии по мере прогрессирования заболевания можно добиться только при одновременном воздействии на разные патогенетические механизмы СД 2 типа (рис. 3) [21]. Помимо нормализации гликемии терапия должна способствовать коррекции ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, что в совокупности позволит снизить риск поражения сердечно-сосудистой системы.

Физиологические эффекты ГПП-1 – основа действия агонистов рецепторов ГПП-1

К настоящему времени четко сформулирована концепция снижения эффекта инкретинов при СД 2 типа.

Инкретины – глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), глюкозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) – ответственны за 50–70% постпрандиальной секреции инсулина [22]. Среди пептидов, которые вырабатываются в желудочно-кишечном тракте, наибольшее значение придается ГПП-1, который глюкозозависимым образом стимулирует секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона в ответ на прием пищи. У здоровых лиц ГПП-1 является одним из сильнейших стимуляторов секреции инсулина. После пероральной нагрузки глюкозой его концентрация в плазме крови повышается в два-три раза, достигая максимума через 40–90 минут, затем медленно снижается к исходным значениям через 150 минут [23]. Нативный ГПП-1 имеет очень короткий период полувыведения (менее 2 минут) ввиду деградации под воздействием дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) [22]. ГПП-1 оказывает как краткосрочные, так и долгосрочные плейотропные эффекты на органы-мишени путем взаимодействия с рецепторами, связанными с G-белком (рис. 4) [18, 23, 24]. В частности, он участвует во многих важных физиологических процессах в поджелудочной железе и других органах и системах, в которых представлены инкретиновые рецепторы. Речь идет о сердечно-сосудистой системе, легких, желудочно-кишечном тракте, костной ткани, эндотелиальных клетках (ЭК), гладкомышечных клетках (ГМК), макрофагах и моноцитах, нейронах и глиальных клетках и др. Считается, что ГПП-1 активирует накопление запасов инсулина в бета-клетках, стимулируя биосинтез инсулина, что обусловлено активацией транскрипции гена проинсулина и инсулина с последующим повышением биосинтеза и стабильности мРНК. Он также стимулирует пролиферацию и подавляет апоптоз бета-клеток [22, 24]. ГПП-1 является мощным ингибитором секреции глюкагона. Эффекты ГПП-1 на функцию альфа-клеток поджелудочной железы опосредованы. Это достигается за счет увеличения секреции инсулина и соматостатина, что может подавлять секрецию глюкагона путем паракринных взаимо-



Примечание. ГлПП – глицептин-связанный панкреатический полипептид, ПП-1 – промежуточный пептид 1, ПП-2 – промежуточный пептид 2, САУ – синоатриальный узел.

Рис. 4. Происхождение ГПП-1, основные клетки и органы, имеющие рецепторы ГПП-1



действий. В то же время не исключается прямое воздействие ГПП-1, через собственные рецепторы, на секреторную функцию альфа-клеток [25]. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что и приводит к снижению гликемии [25, 26].

ГПП-1 контролирует скорость опорожнения желудка. Он связывается со специфическими рецепторами в головном мозге и таким образом стимулирует парасимпатические нервы. Замедление опорожнения желудка под его воздействием считается перспективным в плане снижения экскурсии глюкозы в постпрандиальный период [22, 23].

Кроме того, ГПП-1 является одним из немногочисленных анорексигенных гормонов, действие которого аналогично действию альфа-меланоцитостимулирующего гормона, пептида YY3-36 и антагониста таких орексигенных гормонов, как грелин, нейропептид Y. Проникая через гематоэнцефалический барьер и воздействуя на гипоталамические ядра, ГПП-1 способствует быстрому наступлению чувства насыщения, уменьшению количества потребляемой пищи и, как следствие, снижению массы тела [18, 22, 24].

ГПП-1 обладает защитными и модулирующими сердечно-сосудистыми эффектами, часть которых опосредуется влиянием на сосудистую стенку, что имеет огромное значение для улучшения прогноза у пациентов с СД 2 типа, получающих инкретиннаправленную терапию (табл. 1). В частности, в экспериментальных работах показано, что при нокауте гена рецептора ГПП-1 у мышей снижалась сократимость левого желудочка. Введение ГПП-1 ограничивало зону инфаркта миокарда. Отмечены также вазодилатирующий эффект ГПП-1, его способность ингибировать стимулированный конечными продуктами гликирования апоптоз эндотелиоцитов, уменьшать количество молекул сосудистой адгезии [27–29].

Как было указано ранее, у больных СД 2 типа эффективность эндогенных инкретинных снижается, что может быть обусловлено наруше-

Таблица 1. Влияние ГПП-1 на стенку сосуда

Эндотелиальные клетки	Моноциты/макрофаги	ГМК
↑ Вазодилатация ↓ Воспаление ↓ Экспрессия молекул адгезии ↓ Апоптоз	↓ Выделение провоспалительных цитокинов ↓ Хемотаксис ↓ Формирование пенистых клеток	↓ Пролиферация ГМК в интиме сосудов

Примечание. ↑ – повышение/стимуляция, ↓ – снижение/ингибирование.

нием секреции ГПП-1, ускоренным метаболизмом ГПП-1 и ГИП или нечувствительностью рецепторов клеток к инкретинам. Наиболее значимо при СД 2 типа нарушается секреция ГПП-1 [30–33].

В настоящее время синтезировано несколько молекул – аналогов нативного ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид, албиглутид, семаглутид).

В целом агонисты рецепторов ГПП-1 представляют собой класс сахароснижающих препаратов, воздействующих на многие патогенетические механизмы СД 2 типа и обладающих высоким профилем безопасности [23, 34, 35].

К преимуществам препаратов данного класса помимо высокой сахароснижающей активности следует отнести низкий риск развития гипогликемических состояний, снижение массы тела, артериального давления, а также потенциальный протективный эффект в отношении бета-клеток. В российских алгоритмах оказания медицинской помощи больным СД допускается использование агонистов рецепторов ГПП-1 на всех этапах лечения как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии, включая комбинацию с инсулином (в зависимости от исходного уровня HbA1c) [35].

Несмотря на высокую клиническую эффективность агонистов рецепторов ГПП-1, в реальной практике существуют проблемы, связанные с их использованием. Речь, в частности, идет об инъекционном введении. Необходимость ежедневных инъекций снижает приверженность пациентов терапии, обуславливает пропуск инъекций, как следствие, ухудшаются результаты лечения [36]. Важным шагом в повышении приверженности терапии стало создание пролонгированных форм агонистов рецепторов ГПП-1.

Дулаглутид: фармакокинетические и фармакодинамические свойства

В России дулаглутид (Трулисити) является первым зарегистрированным агонистом рецепторов ГПП-1 для лечения пациентов с СД 2 типа (2016 г.). Препарат применяется один раз в неделю независимо от приема пищи.

Молекула дулаглутида состоит из двух идентичных цепей [37], связанных дисульфидными связями. Каждая из цепей включает аналог человеческого ГПП-1, который практически на 90% гомологичен человеческому ГПП-1. Аналог ГПП-1 с помощью небольшой полипептидной цепи (аминокислотный линкер) ковалентно связан с фрагментом тяжелой цепи (Fc) модифицированного человеческого иммуноглобулина G4 (IgG4) [38]. Особенности строения молекулы обеспечивают стабильность дулаглутида в растворенной форме. Период полувыведения составляет 4,7 дня, благодаря чему препарат можно вводить подкожно один раз в неделю [39]. Пролонгированное действие дулаглутида также обусловлено особенностями молекулярной структуры. В результате замены аланина на глицин в восьмой позиции достигнута устойчивость к воздействию ДПП-4. За счет ковалентного соединения двух молекул аналога ГПП-1 с тяжелой цепью человеческого Fc-IgG4 молекула дулаглутида имеет больший размер, что замедляет абсорбцию и снижает почечный клиренс [38]. Улучшение связывания дулаглутида с рецепторами было достигнуто оптимизированным аминокислотным линкером, что повысило активность препарата. Улучшение растворимости обеспечено за счет замены в 22-й позиции глицина на глутаминовую кислоту, а также за счет соединения с Fc-фрагментом IgG4. Молекула дулаглутида обладает низкой

иммуногенностью, что достигнуто с помощью аминокислотных замещений и модификации Fc-области IgG4 [37].

Равновесная концентрация в плазме наблюдается после двух – четырех недель введения дулаглутида в дозе 1,5 мг/нед. Концентрации дулаглутида после однократного подкожного введения в дозе 1,5 мг в область живота, бедра или плеча сопоставимы [39].

Исследование фармакодинамики дулаглутида показало, что у пациентов с СД 2 типа восстанавливалась первая фаза секреции инсулина и улучшалась вторая фаза секреции инсулина в ответ на внутривенное болюсное введение глюкозы [40].

Дозы и способ применения

В России доступны две дозы Трулисита. Доза 0,75 мг/нед рекомендована для монотерапии. В составе комбинированной терапии независимо от возраста пациентов с СД 2 типа Трулисита применяют в дозе 1,5 мг/нед [39].

Ранее было отмечено, что значимой проблемой на пути к улучшению результатов лечения СД 2 типа является недостаточная приверженность. На эту ключевую составляющую эффективного лечения влияет большое количество факторов, а именно: сложность схемы применения препаратов, кратность приема, способ введения. Очевидным преимуществом дулаглутида является уменьшение кратности применения – один раз в неделю в виде подкожной инъекции, что, несомненно, проще, чем ежедневные процедуры. Кроме того, дулаглутид выпускается в готовой к применению шприц-ручке. Она проста в использовании, имеет предвременно прикрепленную и скрытую от глаз пациента иглу. При ее использовании не требуется проводить дополнительные манипуляции с иглой и ресуспензировать препарат. Болезненность при инъекции минимальная. Шприц-ручка оснащена сигнальной системой для подтверждения введения дозы препарата.

Согласно результатам исследования, проведенного G. Matfin и соавт., 99% пациентов с СД 2 типа, которые впервые получали инъек-

ционные препараты, имели высокую приверженность лечению при применении данной шприц-ручки. Более 96% больных отметили, что устройство для введения дулаглутида было простым в использовании [41]. В исследовании предпочтений большее число пациентов выбрали дулаглутид, а не лираглутид [42].

Клиническая эффективность и безопасность

Доказательная база эффективности и безопасности дулаглутида собрана в серии рандомизированных клинических исследований фазы III AWARD. В них препарат оценивался как в виде монотерапии, так и в составе комбинации с другими сахароснижающими препаратами на разных этапах лечения. В общей сложности в исследованиях приняли участие порядка 6000 пациентов с СД 2 типа, 51% из них мужчины. 3136 больных получали дулаглутид. Средний возраст участников составил 56 лет. В возрасте 75 лет и старше было 2% пациентов. Средняя продолжительность СД 2 типа – восемь лет. В исследованиях сравнивали терапию дулаглутидом с плацебо, метформином (МЕТ), ситаглиптином, эксенатидом (применяли два раза в день), лираглутидом и инсулином гларгин.

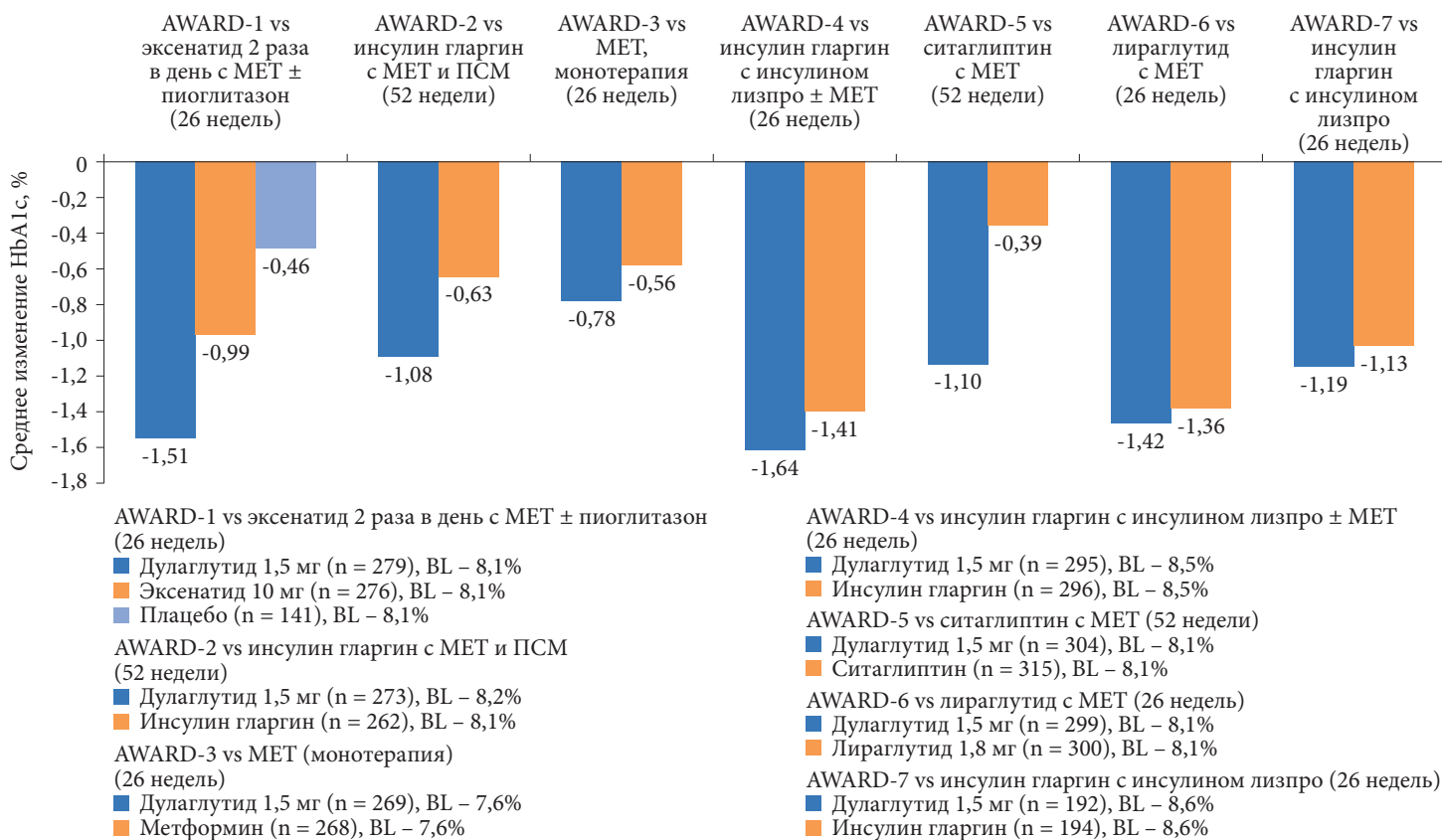
Продолжительность терапии составляла от 26 до 104 недель. В качестве основного критерия эффективности во всех исследованиях выбрано изменение исходного уровня HbA1c в первичной временной точке (26 или 52 недели). Кроме того, оценивались изменение HbA1c от исходного уровня в финальной временной точке, доля пациентов, достигших целевых показателей HbA1c, изменение глюкозы плазмы натощак, динамика постпрандиальной гликемии, массы тела и других метаболических показателей [42, 43]. Для дулаглутида в дозе 1,5 мг среднее изменение HbA1c от исходного значения составило от -0,78% (AWARD-3) до -1,64% (AWARD-4) [43]. В исследованиях AWARD 1–5 дулаглутид продемонстрировал дозозависимую, достоверно большую эффективность по сравнению с метформином, ситаглиптином, эксенатидом, инсулином гларгин (в том

числе в комбинации с прандиальным инсулином) и плацебо (рис. 5) [44–50].

Следует отметить устойчивый сахароснижающий эффект дулаглутида. В исследовании AWARD-5 статистически значимо большая эффективность дулаглутида по сравнению с эффективностью ситаглиптина сохранялась на протяжении 104 недель [49]. В исследовании AWARD-6 по сахароснижающему эффекту дулаглутид не уступал агонисту рецепторов ГПП-1 лираглутиду в дозе 1,8 мг. Средняя разница значений HbA1c между группами – -0,06% (-1,42 и -1,36% в группе дулаглутида и лираглутида соответственно ($p < 0,0001$)). Оба препарата применяли с метформином [45].

Достоверно больший процент пациентов достиг целевого уровня HbA1c по сравнению с больными, получавшими активные препараты сравнения. Таковых в группе дулаглутида было от 53% (AWARD-2) до 78% (AWARD-1) [43]. При сравнении дулаглутида с лираглутидом различий в данном показателе не зафиксировано – 68% пациентов в обеих группах. Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении достижения уровня HbA1c $\leq 6,5\%$ [45].

Снижение частоты гипогликемических эпизодов является ключевым в управлении СД 2 типа. По распространенности и частоте гипогликемий применение дулаглутида 1,5 мг/нед было сопоставимо с терапией метформином, ситаглиптином, лираглутидом, но более безопасным, чем использование базального инсулина в составе разных схем лечения [43]. Частота задокументированных случаев симптоматической гипогликемии при применении дулаглутида в дозе 1,5 или 0,75 мг и инсулина гларгин составила 1,67, 1,67 и 3,02 эпизода/пациент/год соответственно [46]. В исследовании AWARD-6 получены данные о том, что частота задокументированной симптоматической гипогликемии при применении дулаглутида составила 0,12 эпизода/пациент/год, лираглутида – 0,29 эпизода/пациент/год [45]. Случаев тяжелой гипогликемии при применении дулаглутида не наблюдалось [43].



Примечание. BL – исходный уровень HbA1c.

Рис. 5. Трулисити обеспечивал снижение HbA1c во всех прямых сравнительных исследованиях

Применение дулаглутида в дозе 1,5 мг сопровождалось достоверным и стойким снижением массы тела – до 3 кг, в том числе в течение самого длительного периода наблюдения (104 недели) [43]. В большинстве исследований снижение массы тела на фоне дулаглутида было большим по сравнению с ситаглиптином и инсулином гларгин либо сопоставимым с препаратами сравнения [44, 46–50]. При сравнении дулаглутида с лираглутидом установлено, что в первом случае масса тела уменьшилась на 2,90 кг, во втором – на 3,61 кг [45]. Распространенность нежелательных явлений, зарегистрированных в исследованиях AWARD, в группах дулаглутида была сопоставима с таковой в группах эксенатида, метформина, ситаглиптина и лираглутида. Наиболее частыми были реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), которые

как правило носили временный характер [43].

Персонализированный подход к выбору сахароснижающих препаратов

За последнее время принципы лечения пациентов с СД 2 типа претерпели существенные изменения, поводом для этого послужили результаты ряда крупных рандомизированных клинических исследований (EMPA-REG, DECLARE-TIMI 58, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL и др.).

В последних алгоритмах Российской ассоциации эндокринологов подчеркнуто, что индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения [36].

Для клиницистов важно учитывать, что в определенных клинических ситуациях (наличие АССЗ и их факторов риска, хронической сердеч-

ной недостаточности, хронической болезни почек (ХБП), ожирения, риска гипогликемий) некоторые классы сахароснижающих препаратов имеют доказанные преимущества (табл. 2).

Предпочтение следует отдавать сахароснижающим препаратам, эффективность и безопасность которых доказаны в крупных исследованиях в разных клинических ситуациях.

В клинических исследованиях, посвященных оценке сердечно-сосудистой безопасности агонистов рецепторов ГПП-1, были продемонстрированы впечатляющие результаты в отношении улучшения сердечно-сосудистого прогноза, преимущественно у пациентов с установленными АССЗ, что, по-видимому, обусловлено способностью препятствовать прогрессированию атеросклеротических изменений сосудов. Дан-

Таблица 2. Выбор сахароснижающих препаратов в зависимости от клинической ситуации

Клиническая ситуация	Рекомендованы	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	В качестве первичной профилактики могут быть эффективны: <ul style="list-style-type: none"> ингибиторы НГЛТ-2 агонисты рецепторов ГПП-1 	МЕТ ПСМ Ингибиторы ДПП-4 ТЗД Акарбоза Инсулин	–
Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза (АССЗ*), кроме сердечной недостаточности	Ингибиторы НГЛТ-2 Агонисты рецепторов ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид)	МЕТ ПСМ Ингибиторы ДПП-4 ТЗД Акарбоза Инсулин	ПСМ (глибенкламид)
Сердечная недостаточность	Ингибиторы НГЛТ-2	МЕТ ПСМ (с осторожностью при выраженной декомпенсации) Ингибиторы ДПП-4 ТЗД Акарбоза Инсулин (с осторожностью на старте терапии)	ПСМ (глибенкламид) ТЗД Ингибиторы ДПП-4 (саксаглиптин)
ХБП 1–3а стадий (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м ²)	Ингибиторы НГЛТ-2 Агонисты рецепторов ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) ПСМ (гликлазид МВ)**	МЕТ ПСМ Ингибиторы ДПП-4 ТЗД Акарбоза Инсулин	ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)
ХБП 3б–5 стадий (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м ²)		МЕТ (до ХБП 3б стадии) ПСМ (до ХБП 4 стадии) Ингибиторы ДПП-4 Агонисты рецепторов ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид до ХБП 4 стадии) Инсулин	МЕТ (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) ПСМ (глибенкламид) Ингибиторы НГЛТ-2 Агонисты рецепторов ГПП-1 (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) Ингибиторы ДПП-4 (гозоглиптин) ТЗД Акарбоза
Ожирение	МЕТ Ингибиторы НГЛТ-2 Агонисты рецепторов ГПП-1	Ингибиторы ДПП-4 Акарбоза	Способствуют прибавке веса, но при необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта: <ul style="list-style-type: none"> ПСМ ТЗД инсулин
Гипогликемия	Препараты с низким риском: <ul style="list-style-type: none"> МЕТ ингибиторы ДПП-4 ингибиторы НГЛТ-2 агонисты рецепторов ГПП-1 ТЗД акарбоза 		Препараты с высоким риском: <ul style="list-style-type: none"> ПСМ/глиниды инсулин

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

** Может вносить определенный вклад в улучшение гликемического контроля.

Примечание. НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2, ПСМ – производные сульфонилмочевины, ТЗД – тиазолидинионы, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ные исследования охватывали как пациентов с предыдущим опытом ССЗ (ELIXA, Harmony Outcomes), так и больных, у которых распространенность сердечно-сосудистой патологии варьировалась от 73 до 83% в зависимости от исследования (LEADER, SUSTAIN-6, EXSCCEL).

Медиана наблюдения составляла 1,6–3,8 года [34].

Исследование REWIND

Улучшение прогноза в отношении сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема сахароснижающих препаратов крайне важно для раз-

ных популяций пациентов с СД 2 типа, как с сердечно-сосудистыми факторами риска, так и с верифицированными ССЗ. Поэтому особого внимания заслуживает крупномасштабное исследование REWIND, в котором дулаглутид назначали в дополнение к стандартной тера-

Время двигаться дальше!

Трулисити® – первый и единственный сахароснижающий препарат, продемонстрировавший первичную и вторичную профилактику больших сердечно-сосудистых событий (3P-MACE*) у пациентов с СД 2 типа¹.



Эффективность²⁻⁸

- Снижение HbA1c > 1%
- Устойчивый эффект в течение длительного времени¹



Снижение риска развития СС осложнений¹

- У пациентов с диагнозом ССЗ**
- У пациентов без диагноза ССЗ



Снижение массы тела по результатам исследований*** 2-8



Безопасность²⁻⁸

- Низкий риск гипогликемий



Уникальная шприц-ручка⁹

- 1 раз в неделю
- Нет необходимости титрации
- Скрытая игла



PP DG RU 0453 03.03.2020

На правах рекламы

REWIND®
Исследование СС исходов

трулисити®
дулаглутид инъекция 1 раз в неделю

Регистрационный номер: ЛП-003682 от 07.02.2020

Торговое название препарата: ТРУЛИСИТИ®. Международное (непатентованное) название: дулаглутид. **Показания к применению:** Препарат Трулисити® показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа с недостаточным гликемическим контролем на фоне диеты и физических упражнений в виде: монотерапии у пациентов, которым не показано применение метформина по причине непереносимости или наличия противопоказаний, комбинированной терапии в сочетании с другими лекарственными препаратами для терапии сахарного диабета. Для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода) у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания, у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в качестве дополнения к стандартной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. **Противопоказания:** гиперчувствительность к дулаглутиду или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, терминальная стадия почечной недостаточности (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III или IV функционального класса (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA); беременность, период грудного вскармливания; тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в т.ч. тяжелый парез желудка; острый панкреатит; у пациентов с личным или семейным анамнезом медуллярного рака щитовидной железы; у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения дулаглутида в данной возрастной группе). С осторожностью у пациентов, принимающих пероральные препараты, которые требуют быстрого всасывания в ЖКТ; у пациентов с ХСН II функционального класса (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA). **Способ применения и дозы:** Препарат Трулисити® следует вводить подкожно в область живота, бедра или плеча. Препарат нельзя вводить внутривенно или внутримышечно. Препарат можно вводить в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи. Монотерапия: рекомендуемая доза составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза составляет 1,5 мг 1 раз в неделю. У пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. При добавлении дулаглутида к текущей терапии метформин и/или пiogлитазон можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутида к текущей терапии производным сулфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производного сулфонилмочевины или инсулина для уменьшения риска развития гипогликемии. Дополнительно самоконтроля гликемии для коррекции дозы дулаглутида не требуется. Дополнительный самоконтроль гликемии может потребоваться для коррекции дозы производного сулфонилмочевины или инсулина. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях были реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. В целом, данные реакции были легкими или умеренными и временными по характеру. Приведенные ниже нежелательные реакции были выявлены в ходе оценки результатов клинических исследований II и III фазы: (очень часто: $\geq 1/100$; часто: $\geq 1/100$ - $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$; редко: $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$; очень редко: $< 1/10000$). Очень часто: гипогликемия* (при применении в сочетании с метформин и/или пiogлитазон), снижение аппетита, диспепсия, запор, метеоризм, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, отрыжка, слабость, синусовая тахикардия, атриовентрикулярная блокада (AVB) первой степени), нечасто: гиперчувствительность, реакции в месте введения. Редко: острый панкреатит, анафилактическая реакция, ангионевротический отек. (Пострегистрационный опыт применения). Документированная симптоматическая гипогликемия с концентрацией глюкозы крови $\leq 3,9$ ммоль/л, реакция в месте введения 1,5 мг. Частота нежелательных реакций для дулаглутида в дозе 0,75 мг соответствует более низкой категории.) **Форма выпуска:** раствор для подкожного введения 0,75 мг/0,5 мл или 1,5 мг/0,5 мл. По 0,5 мл раствора в шприц. Шприц встроивается в шприц-ручку. По 4 шприц-ручки в пакете картонной. **Условия хранения:** В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Не применять препарат, если он был заморожен. Пробиотический препарат допускается хранить при температуре не выше 30 °С в течение 14 дней. Хранить в местах, недоступных для детей. **Срок годности:** 2 года. **Наименования и адреса производителей:** Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка: «Эли Лилли энд Компани», США, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США. Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества: «Эли Лилли энд Компани», США, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США или «Эли Лилли Италия С.П.А.», Италия Виа Трамсити, 731-733, 50019 – Сесто-Фьорентино (Флоренция), Италия. **Представительство в России:** Московское Представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10 тел. +7 (495) 258-50-01 факс +7(495) 258-50-05

За полной информацией обращайтесь к инструкции препарата Трулисити®. Информация предназначена для медицинских специалистов.

¹ Gerstein, H. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The LANCET, 2019, VOLUME 394, ISSUE 10193, P121-130. ² Umperleg G. et al. Diabetes Care, 2014;37(8):2168-2176. ³ Nauck M. et al. Diabetes Care, 2014;37(8):2149-2158. ⁴ Dungan KM. et al. Lancet. 2014;384(9951):1349-1357. ⁵ Wysham C. et al. Diabetes Care, 2015;38(12):2241-9. ⁶ Jendle J. et al. Diabetes Care, 2014(Suppl 1):A246. ⁷ Ludvik B. et al. Diabetes Endocrinol. 2018;6:370-81. ⁸ Инструкция по медицинскому применению препарата Трулисити ЛП-003682 от 07.02.2020

* 3P-MACE – 3 point major adverse cardiovascular events, комбинированная конечная точка, включающая нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и смерть вследствие СС причин; ** ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; *** Трулисити не показан для лечения ожирения и снижения массы тела. Измерение массы тела было вторичной конечной точкой в клинических исследованиях. При применении дулаглутида в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю отмечалось устойчивое снижение массы тела на протяжении исследований (изменение от исходного значения составляло от -0,35 кг до -2,90 кг).

Lilly

пии СД 2 типа [51]. Медиана длительности наблюдения составила 5,4 года. Важно подчеркнуть, что это самое длительное в истории агонистов рецепторов ГПП-1 клиническое исследование [34].

Результаты данного исследования стали основанием рекомендовать включение агонистов рецепторов ГПП-1 в состав терапии у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми факторами риска с целью получения дополнительных преимуществ в отношении жизненного прогноза.

Первичная конечная точка исследования включала нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и смерть от сердечно-сосудистых или неизвестных причин (3P-MACE).

Всего в исследование был включен 9901 пациент с СД 2 типа (46,3% женщины) из 371 клиники 24 стран мира. Отличительная черта исследования REWIND – участие широкой популяции пациентов.

Средний возраст больных – $66,2 \pm 6,5$ года. Средняя продолжительность СД 2 типа на момент включения в исследование – около десяти лет. Исходный уровень HbA1c составлял 7,3%.

У 70% больных были отмечены факторы риска развития АССЗ. У каждого третьего участника АССЗ подтверждены.

Более трети пациентов на момент включения в исследование имели альбуминурию, менее 10% – макроальбуминурию.

Результаты исследования REWIND свидетельствуют, что пациенты с СД 2 типа, получавшие дулаглутид, имели лучший отдаленный прогноз по сравнению с не получавшими такого лечения. Дулаглутид в отличие от плацебо на 12% снижал частоту достижения первичной комбина-

рованной конечной точки. На фоне терапии дулаглутидом частота 3P-MACE составила 2,4 на 100 пациенто-лет, плацебо – 2,7 на 100 пациенто-лет. Отношение шансов (ОШ) 0,88 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,79–0,99 ($p = 0,026$). Общее снижение частоты больших сердечно-сосудистых исходов наблюдалось преимущественно за счет нефатального инсульта (ОШ 0,76 (95% ДИ 0,61–0,95); $p = 0,017$). При этом эффект дулаглутида в отношении профилактики сердечно-сосудистого риска отмечался после медианного периода наблюдения 5,4 года. Смертность от всех причин между группами достоверно не различалась – 10,8% в группе дулаглутида и 12,0% в группе плацебо (ОШ 0,90 (95% ДИ 0,80–1,01); $p = 0,067$). Подгрупповой анализ показал, что эффект дулаглутида был одинаковым независимо от того, были у пациентов установленные АССЗ или имели место только факторы риска их развития [51].

На фоне применения дулаглутида также продемонстрировано улучшение прогноза в отношении микрососудистых осложнений. Так, в группе дулаглутида по сравнению с группой плацебо их частота составила 3,8 против 4,3 на 100 пациенто-лет соответственно, что дало снижение риска на 13%. Подобная разница обусловлена меньшим количеством композитных почечных исходов, отражающих меньшее ухудшение ренальных функций в группе дулаглутида, – 3,5 и 4,1 на 100 пациенто-лет соответственно (ОШ 0,85 (95% ДИ 0,77–0,93)).

Согласно полученным данным, применение дулаглутида положительно влияло на функцию почек. При этом эффект был наиболее выраженным в отношении развития макроальбуминурии.

Частота ретинопатии за время наблюдения не изменилась.

Побочные эффекты отмечались преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта.

В целом профиль безопасности дулаглутида соответствовал профилю безопасности препаратов группы агонистов рецепторов ГПП-1.

В исследовании REWIND было доказано, что применение дулаглутида снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа даже при наличии факторов риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом.

В сентябре 2019 г., исходя из результатов исследования REWIND, Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения Европейского агентства лекарственных средств рекомендовал включить в инструкцию препарата информацию о снижении риска MACE.

Заключение

Уже накоплен более чем десятилетний опыт успешного применения агонистов рецепторов ГПП-1 в клинической практике. Помимо предсказуемого сахароснижающего эффекта этот класс препаратов привлекателен с позиции улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Результаты исследования REWIND позволили упрочить доказательную базу в отношении агонистов рецепторов ГПП-1. Применение дулаглутида позволило снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа как с подтвержденными атеросклеротическими заболеваниями, так и с факторами риска развития таковых. Следовательно, дулаглутид помогает решать задачи первичной и вторичной профилактики ССЗ. 🌐

Литература

1. Leon B.M., Maddox T.M. Diabetes and cardiovascular disease: epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research // World J. Diabetes. 2015. Vol. 6. № 13. P. 1246–1258.
2. <http://www.diabetesatlas.org/>
3. Paratheodorou K., Papanas N., Banach M. et al. Complications of diabetes // J. Diabetes Res. 2016. Vol. 2016. ID 6989453.
4. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Влияние гипергликемии на ангиогенные свойства эндотелиальных и прогениторных клеток сосудов // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. № 1. С. 38–44.
5. Group A.C., Patel A., MacMahon S. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.



6. *Iglay K., Hannachi H., Joseph Howie P. et al.* Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus // *Curr. Med. Res. Opin.* 2016. Vol. 32. № 7. P. 1243–1252.
7. *Castro A.V.B., Kolka C.M., Kim S.P., Bergman R.N.* Obesity, insulin resistance and comorbidities – mechanisms of association // *Arg. Bras. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 58. № 6. P. 600–609.
8. *Бирюкова Е.В.* Современная модель прогнозирования сердечно-сосудистого риска у людей с сахарным диабетом 2 типа // *Терапевтический архив.* 2012. Т. 84. № 10. С. 98–102.
9. *Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41. № 2. P. 255–323.
10. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC).* Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults // *Lancet.* 2017. Vol. 390. № 10113. P. 2627–2642.
11. *Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D. et al.* European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care // *Obes. Facts.* 2019. Vol. 12. № 1. P. 40–66.
12. *Lee D.C., Lee J.* Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1842. № 3. P. 446–462.
13. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010. Т. 20. № 1. С. 4–14.
14. *Henry R.R., Wallace P., Olefsky J.M.* Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes.* 1986. Vol. 35. № 9. P. 990–998.
15. *Lim E.L., Hollingsworth K.G., Aribisala B.S. et al.* Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol // *Diabetologia.* 2011. Vol. 54. № 10. P. 2506–2514.
16. *De Pablos-Velasco P., Parhofer K.G., Bradley C. et al.* Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2014. Vol. 80. № 1. P. 47–56.
17. *Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al.* A unified pathophysiological construct of diabetes and its complications // *Trends Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 28. № 9. P. 645–655.
18. *Cantini G., Mannucci E., Luconi M.* Perspectives in GLP-1 research: new targets, new receptors // *Trends Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 27. № 6. P. 427–438.
19. *Philippe J., Raccach D.* Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agent? // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. Vol. 63. № 2. P. 321–332.
20. *Skyler J.S., Bakris G.L., Bonifacio E.* Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis // *Diabetes.* 2017. Vol. 66. № 2. P. 241–255.
21. *Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al.* The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. № 8. P. 129–130.
22. *Holst J.J.* The physiology of glucagon-like peptide 1 // *Physiol. Rev.* 2007. Vol. 87. № 4. P. 1409–1439.
23. *Drucker D.J.* Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1 // *Cell. Metab.* 2018. Vol. 27. № 4. P. 740–756.
24. *Müller T.D., Finan B., Bloom S.R. et al.* Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) // *Mol. Metab.* 2019. Vol. 30. P. 72–130.
25. *Ørsgaard A., Holst J.J.* The role of somatostatin in GLP-1-induced inhibition of glucagon secretion in mice // *Diabetologia.* 2017. Vol. 60. № 9. P. 1731–1739.
26. *Vilsbøll T., Holst J.J.* Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. № 3. P. 357–366.
27. *Zhan Y., Sun H.L., Chen H. et al.* Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) protects vascular endothelial cells against advanced glycation end products (AGEs) – induced apoptosis // *Med. Sci. Monit.* 2012. Vol. 18. № 7. P. 286–291.
28. *Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В.* Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2017. Т. 72. № 1. С. 66–75.
29. *Almutairi M., Al Batran R., Ussher J.R.* Glucagon-like peptide-1 receptor action in the vasculature // *Peptides.* 2019. Vol. 111. P. 26–32.
30. *Yabe D., Seino Y.* Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2011. Vol. 107. № 2. P. 248–256.
31. *Gutniak M., Orskov C., Holst J.J. et al.* Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 326. № 20. P. 1316–1322.
32. *Ahren B.* Incretin dysfunction in type 2 diabetes: clinical impact and future perspectives // *Diabetes Metab.* 2013. Vol. 39. № 3. P. 195–201.
33. *Toft-Nielsen M.B., Damholt M.B., Madsbad S. et al.* Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 8. P. 3717–3123.
34. *Nauck M.A., Meier J.J.* Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? // *Eur. J. Endocrinol.* 2019. Vol. 181. № 6. P. R211–R234.
35. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 9-й вып. М., 2019.
36. *Guerci B., Charbonnel B., Gourdy P. et al.* Efficacy and adherence of glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment in patients with type 2 diabetes mellitus in real-life settings // *Diabetes Metab.* 2019. Vol. 45. № 6. P. 528–535.

37. Glaesner W., Vick A.M., Millican R. et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2010. Vol. 26. № 4. P. 287–296.
38. Jimenez-Solem E., Rasmussen M.H., Christensen M. et al. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 diabetes // *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2010. Vol. 12. № 6. P. 790–797.
39. Инструкция по медицинскому применению препарата дулаглутид.
40. Scheen A.J. Dulaglutide for the treatment of type 2 diabetes // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2017. Vol. 17. № 4. P. 485–496.
41. Matfin G., Van Brunt K., Zimmermann A.G. et al. Safe and effective use of the once weekly dulaglutide single-dose pen in injection-naïve patients with type 2 diabetes // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2015. Vol. 9. № 5. P. 1071–1079.
42. Gelhorn H.L., Poon J.L., Davies E.W. et al. Evaluating preferences for profiles of GLP-1 receptor agonists among injection-naïve type 2 diabetes patients in the UK // *Patient Prefer. Adherence.* 2015. Vol. 9. P. 1611–1622.
43. Kugler A.J., Thiman M.L. Efficacy and safety profile of once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a report on the emerging new data // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2018. Vol. 11. P. 187–197.
44. Blonde L., Jendle J., Gross J. et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study // *Lancet.* 2015. Vol. 385. № 9982. P. 2057–2066.
45. Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T. et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label phase 3, non-inferiority trial // *Lancet.* 2014. Vol. 384. № 9951. P. 1349–1357.
46. Giorgino F., Benroubi M., Sun J.H. et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2) // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 12. P. 2241–2249.
47. Nauck M., Weinstock R.S., Umpierrez G.E. et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5) // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 8. P. 2149–2158.
48. Umpierrez G., Povdeano S.T., Manghi F.P. et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3) // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 8. P. 2168–2176.
49. Weinstock R., Umpierrez G.E., Guerci B. et al. Safety and efficacy of dulaglutide vs. sitagliptin after 104 weeks in type 2 diabetes (AWARD-5) // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. P. A258. Abstr. 1004-P.
50. Wysham C., Blevins T., Arakaki R. et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1) // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 8. P. 2159–2167.
51. Gerstein H.S., Colhoun H.M., Dagenais G.R. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* 2019. Vol. 394. № 10193. P. 121–130.

Dulaglutide: Clinical Benefits and Contribution to the Treatment of Type 2 Diabetes

E.V. Biryukova, MD, PhD, Prof., I.V. Solovyova

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

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

The article is devoted to the actual problem of the medicine – the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM). In recent years, the possibilities of therapy have significantly expanded due to the emergence of innovative classes of sugar-lowering drugs.

It is known that patients with type 2 diabetes have a high risk of cardiovascular diseases development. To prevent atherosclerotic vascular complications, not only glycemia, but also other risk factors should be monitored. In particular, in type 2 diabetes, the effectiveness of endogenous incretins is reduced. It was found that glucagon-like peptide 1 (GPP-1) is one of the strongest stimulators of insulin secretion. In addition, it has protective and modulating cardiovascular effects.

Dulaglutide is an agonist of GPP-1 receptors, which hypoglycemic effect is realized through the incretin system. Drugs of this group affect many pathogenetic mechanisms of type 2 diabetes and have a high safety profile. The obvious dulaglutide advantage is the simplicity of its application – once a week.

The effectiveness and safety of dulaglutide was confirmed in the series of randomized clinical trials of phase III AWARD – both as monotherapy and in combination with other hypoglycemic drugs at different stages of therapy. Totally 6000 patients with type 2 diabetes participated in these studies.

The evidence base for the effectiveness and safety of dulaglutide is constantly expanding. The results of the REWIND study on the cardiovascular safety of the drug may be of special interest.

Key words: type 2 diabetes, hyperglycemia, incretins, glucagon-like peptide 1, dulaglutide, REWIND study

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

и 60-я сессия, посвященные 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

9–11 сентября 2020 г.

Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» и 60-й сессии, посвященных 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

На конференции, основная тема которой обозначена как «Кардиология на марше!», будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, последние научные достижения и клинические подходы к профилактике, диагностике и различные методы лечения сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний. К участию в конференции приглашены ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

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

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

Основные научно-практические направления

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

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

Научные координаторы оргкомитета конференции

Палеев Филипп Николаевич, e-mail: filipp@paleev.ru

Погосова Нана Вачиковна, e-mail: nanapogosova@gmail.com

Ответственный секретарь конференции

Аушева Аза Камбулатовна, e-mail: azaausheva3011@gmail.com, тел. +7 (495) 414-61-18

Адрес оргкомитета:

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

E-mail: conference2020@cardio.ru



Особенности диагностики и лечения диабетической полинейропатии у пожилых пациентов

В.Н. Храминин, к.м.н., И.Ю. Демидова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Владимир Николаевич Храминин, Khramilin_RGMU@mail.ru

Для цитирования: Храминин В.Н., Демидова И.Ю. Особенности диагностики и лечения диабетической полинейропатии у пожилых пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 12. С. 42–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-12-42-54

Диабетическая полинейропатия (ДПН) признана одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД). Частота ее встречаемости значительно выше среди пожилых пациентов с СД 2 типа. Пожилой возраст является независимым фактором риска развития ДПН, так же как длительность СД и повышенный уровень гликированного гемоглобина. Возрастное снижение периферической чувствительности и сопутствующие когнитивные нарушения обуславливают сложность диагностики ДПН, особенно субклинических форм. У пожилых пациентов с СД 2 типа высока частота сочетанного поражения периферической нервной системы.

Профилактика развития и прогрессирования ДПН включает строгий гликемический контроль, контроль дислипидемии и артериальной гипертензии, отказ от курения, прием аспирина в малых дозах, умеренное потребление алкоголя и уход за ногами. Большое значение отводится регулярным физическим нагрузкам, что способствует замедлению прогрессирования ДПН и уменьшению выраженности болевого синдрома. Целями лечения болевой ДПН являются снижение выраженности болевой симптоматики на 30–50%, улучшение сна и качества жизни, сохранение социальной активности пациентов.

В качестве препаратов первой линии при болевой ДПН рассматриваются амитриптилин, дулоксетин, прегабалин и габапентин. Выбор препарата осуществляется с учетом индивидуального профиля риска пациента. Амитриптилин не рекомендован у лиц старше 65 лет. Назначение дулоксетина требует мониторинга потенциальных лекарственных взаимодействий и функции печени. При назначении прегабалина и габапентина необходимо учитывать скорость клубочковой фильтрации и риск задержки жидкости. Группа особого внимания – пациенты с значительно сниженной функцией почек и хронической сердечной недостаточностью. Тиоктовая кислота является эффективным средством лечения болевой ДПН и имеет ряд преимуществ по сравнению с классическими антиноцицептивными препаратами у лиц пожилого возраста. У пожилых пациентов следует отдавать предпочтение местным средствам, а также препаратам и методам с ограниченной эффективностью, так как системные риски от их применения незначительны, а потенциальная польза сохраняется.

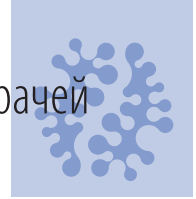
Ключевые слова: сахарный диабет, пожилой возраст, диабетическая полинейропатия, нейропатическая боль, диагностика диабетической полинейропатии, лечение болевой диабетической полинейропатии

Введение

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД).

Частота ее встречаемости значительно выше среди пожилых пациентов с СД 2 типа [1]. Так, в данной популяции ДПН выявляется в среднем в 50% случаев. Пожилой

возраст признан независимым фактором риска развития ДПН, наравне с длительностью СД и повышенным уровнем гликированного гемоглобина [2].



В исследовании по оценке затрат на лечение ДПН, проведенном в 2003 г. в США, установлено, что его стоимость составляла почти 11 млрд долларов. На долю пожилых пациентов с СД 2 типа приходилось 92,5% исследуемой популяции и 93,1% (10,2 млрд долларов) общей суммы расходов на лечение [3].

В ряде исследований продемонстрирована высокая распространенность ДПН не только при СД 2 типа, но и при предиабете (10–30%), что требует пересмотра групп для скрининга данного осложнения [4].

Следует отметить, что у половины больных ДПН протекает бессимптомно и может быть выявлена лишь при тщательном обследовании. В то же время около трети пациентов с ДПН имеют выраженную болевую симптоматику, резко снижающую качество жизни и требующую немедленного лечения. Распространенность хронической болевой ДПН также увеличивается с возрастом, продолжительностью течения диабета и ухудшением гликемического контроля [5].

Особенности патогенеза и диагностики ДПН

К возможным биологическим механизмам, ассоциированным с развитием СД и ДПН, относят снижение физической активности, сопутствующую саркопению и инсулинорезистентность. Избыточное накопление конечных продуктов гликозилирования нарушает функции белков, факторов роста, эндоневральный транспорт, способствует нейродегенерации, развитию эндотелиальной дисфункции и изменяет агрегацию тромбоцитов (табл. 1) [6, 7].

Нарушение соотношения оксидативного стресса и активности антиоксидантной системы рассматривается как потенциальный механизм раннего поражения периферической нервной системы при предиабете и СД. Роль оксидативного стресса в процессе старения нервной системы и развитии ДНП признается ведущей [6]. В усло-

виях оксидативного стресса угнетается синтез оксида азота, являющегося основным медиатором вазодилатации, происходит активация ядерного фактора каппа В, инициирующего выделение субстанций, еще в большей степени ухудшающих кровоток.

Выраженность оксидативного стресса зависит не только от гипергликемии, но и от таких параметров, как возраст, нутриенты (токсичные вещества, жиры, недостаток витаминов), ожирение, генетически детерминированные факторы, в частности определяющие активность ключевых ферментных систем антиоксидантной защиты.

Значимую роль в инициации поражения периферической нервной системы при гипергликемии отводят субклиническому воспалению. Его маркеры более выражено изменены у пожилых пациентов [8]. У лиц пожилого возраста с СД 2 типа высока частота сочетанного поражения периферической нервной системы. Оно может быть обусловлено алкоголем, дефицитом витамина В₁₂, гипотиреозом, токсическим воздействием (химиотерапия, другие лекарственные препараты), дефицитом витамина D и др. Наиболее тяжелое течение полинейропатии отмечается при сочетании СД 2 типа с авитаминозом В₁₂, хроническим алкоголизмом и дислипидемией [9].

В ряде случаев необходимо проведение дифференциальной диагностики [10, 11]:

- асимметрия симптомов и признаков;
- преобладание моторной симптоматики;
- начало с поражения верхних конечностей;
- быстрое прогрессирование симптоматики и неврологического дефицита, несмотря на адекватный метаболический контроль;
- наличие сопутствующих заболеваний с возможностью поражения периферической нервной системы;
- хроническое употребление алкоголя;
- медикаментозное и токсическое воздействие в анамнезе (прием метформина в дозе > 2 г/сут три года и более, цитостатиков, химиотерапия, воздействие тяжелых металлов);
- отягощенный семейный анамнез в отношении нейропатии;
- наличие других неврологических синдромов вне рамок ДПН.

С возрастом происходит уменьшение числа периферических нервных волокон, в первую очередь толстых миелинизированных, их частичная демиелинизация, уменьшение расстояния между перехватами Ранвье [12]. Дегенеративные процессы затрагивают и аксоны, происходит валлеровское перерождение, замедление аксоплазматического

Таблица 1. Патофизиология старения и предиабета/СД, ДПН

Факторы, способствующие развитию предиабета и/или СД	Факторы, способствующие развитию ДПН
Снижение физической активности Увеличение массы жировой ткани Уменьшение мышечной массы Инсулинорезистентность	Усиление процессов неэнзиматического гликозилирования и избыточное накопление конечных продуктов гликозилирования Повышение активности альдозоредуктазы Активация оксидативного стресса Нарушение устойчивости к оксидативному стрессу Нарушение эндоневральной микроциркуляции Нарушение процессов нейрогенерации



тока. Число и размер сенсорных нейронов в ганглиях задних корешков также уменьшаются, в наибольшей степени страдают волокна, проводящие вибрационную чувствительность. Поэтому в 70 лет снижение ахилловых рефлексов и порога вибрационной чувствительности считается нормой, у молодых – признаком ДПН. У пациентов пожилого возраста также отмечается снижение тактильной чувствительности. При проведении электронейромиографии (ЭНМГ) у них фиксируют более низкие показатели скорости распространения возбуждения по сравнению с лицами молодого возраста [13–16]. Возрастное снижение периферической чувствительности и сопутствующие когнитивные нарушения создают определенные сложности в оценке жалоб, а также в использовании опросников и шкал. Особенно затруднена диагностика субклинического поражения периферической и автономной нервной системы. У пожилых пациентов диагностическая ценность теста с монофиламентом 10 г снижена, поэтому его недостаточно для установления ДПН [17, 18]. Однако могут использоваться разные скрининговые методики оценки тактильной чувствительности, целесообразна оценка тактильной чувствительности в десяти точках, определение уровня потери тактильной чувствительности. Следует также учитывать возрастные нормы снижения вибрационной чувствительности: для лиц в возрасте от 61 до 85 лет – 3,5 балла и более, старше 85 лет – более трех баллов [19].

Таким образом, клиническая оценка состояния должна включать тщательный сбор анамнеза и жалоб, определение температурной, болевой, вибрационной чувствительности с использованием камертона с частотой 128 Гц, а также тактильной чувствительности с помощью монофиламента 10 г.

Для диагностики ДПН, выраженности сенсорных нарушений и симптоматики могут использоваться валидизированные

опросники и шкалы, в частности Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (Michigan Neuropathy Screening Instrument – MNSI), опросник нейропатической боли (Douleur Neuropathique 4 questions – DN4), шкала нейропатических нарушений (Neuropathy Disability Score – NDSm), шкала неврологических симптомов (Neuropathy Symptom Score – NSS), визуальная аналоговая шкала (ВАШ). MNSI был создан для ранней диагностики диабетической нейропатии. Он обладает высокой чувствительностью и специфичностью. При суммарном индексе семь баллов и более высока вероятность ДПН и рекомендовано обследование, если в ходе последнего индекс составляет 2,5 балла и более, может быть установлена ДПН [20]. Для более точной диагностики может быть занижена точка отсчета: четыре балла и более по MNSI и более двух баллов при осмотре [21, 22]. Диагноз ДПН возможен, если $NDSm \geq 3,0$ или $MNSI > 2,5$, диагноз болевой ДПН вероятен, если $NDSm \geq 3$ или $MNSI \geq 2,5$ плюс $NSS \geq 3,0$ [19].

Стандартные исследования нервной проводимости считаются методом выбора, поскольку являются специфичными, чувствительными и воспроизводимыми при диагностике нарушения нервной функции. Однако инструментальные аппаратные методы, в частности ЭНМГ, следует рассматривать не как средства для первичной диагностики, а как средства для подтверждения диагноза. Они необходимы преимущественно для дифференциальной диагностики с другими формами поражения периферической нервной системы [4].

Тонкие волокна первично могут поражаться на ранней стадии СД, что приводит к раннему снижению болевой и температурной чувствительности [23]. Кроме того, у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе полинейропатия чаще ограничивается поражением только тонких нервных волокон, тогда как у пациентов с СД имеется сочетанное поражение тонких

и крупных нервных волокон, что и будет определять клиническую картину и диагностические подходы (табл. 2) [24–26]. Нейропатия тонких волокон часто не выявляется стандартными электрофизиологическими методами, поэтому следует применять другие методы количественной оценки периферической дисфункции тонких волокон.

Возрастные изменения затрагивают не только периферическую нервную систему, но и вегетативную. Так, у пожилых пациентов значительно чаще выявляются автономные нарушения: сухость кожи, риск нераспознанной гипогликемии, безболевая ишемия миокарда, ортостатическая гипотензия, гастропарез, урогенитальные нарушения. В первую очередь нарушаются автономная регуляция сердечно-сосудистой деятельности, в частности парасимпатическая иннервация сердца, симпатический ответ на физические нагрузки, регуляция артериального давления [27]. Кардиальная автономная нейропатия определяет высокую смертность пациентов с СД. Согласно результатам шестилетнего наблюдательного исследования, смертность среди пациентов с СД и кардиальной автономной нейропатией составляла 29%, тогда как среди пациентов с СД без кардиальной автономной нейропатии – всего 6% [28].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что полинейропатия у пожилых пациентов даже без СД ассоциируется с худшим физическим здоровьем, снижением мышечной и костной массы и увеличением риска падений [29–31]. У лиц с ДНП неустойчивость при ходьбе и риск падений зависят от степени поражения толстых миелинизированных нервных волокон, приводящего к сенситивной атаксии [32]. ДПН также повышает риск развития синдрома диабетической стопы и нейроостеоартропатии, поэтому у пожилых пациентов с СД необходим регулярный контроль состояния стоп.

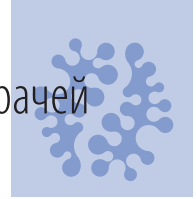


Таблица 2. Клиническая картина и методы диагностики поражения разных типов нервных волокон при ДПН

Тип нервных волокон	Характерная симптоматика	Объективные признаки/методы диагностики	Общие признаки
Тонкие	Боль поверхностная Жжение Кожная гиперестезия Парестезии Аллодиния Колющие боли Признаки автономной дисфункции	Снижение болевой чувствительности Снижение температурной чувствительности Снижение чувствительности к монофиламенту 10 г (4,17 Semmes Weinstein) Изменение автономных тестов Изменение при количественном сенсорном тестировании порогов температурной и болевой чувствительности Конфокальная корнеальная микроскопия Биопсия кожи (для оценки интраэпидермальной плотности нервных волокон) Нарушение функциональных тестов автономной нервной системы	Симметричность Дистальная локализация симптомов и признаков Усиление симптоматики вечером и ночью Сопутствующие микрососудистые осложнения СД (ретинопатия) ДПН – диагноз исключения Увеличение риска развития синдрома диабетической стопы
Толстые	Боль глубокая, сверлящего, тянущего характера, схваткообразная Сенсорная атаксия Возможно безболевого течения (> 50% пациентов)	Снижение вибрационной чувствительности Снижение проприоцептивной чувствительности Ослабление рефлексов Снижение тактильной чувствительности к монофиламенту 10 г (5,07 Semmes Weinstein) ЭНМГ (для оценки снижения нервной проводимости по результатам) Биотензиометрия	

Профилактика и лечение болевой ДПН

Стратегии, которые были предложены для профилактики развития и прогрессирования ДПН, включают строгий гликемический контроль, контроль дислипидемии и артериальной гипертензии, отказ от курения, прием аспирина в малых дозах, умеренное потребление алкоголя и уход за ногами [33]. Гликемический контроль может быть наиболее эффективным средством для замедления прогрессирования или развития ДПН у пациентов с СД 1 типа [34, 35]. В то же время, согласно данным Кокрановского обзора, интенсивный контроль уровня глюкозы в крови у пациентов с СД 2 типа значимо не уменьшал частоту развития клинической нейропатии. Однако он значительно снижал частоту нарушения нервной проводимости и вибрационной чувствительности. Таким образом, агрессивное лечение гипергликемии может отсрочить начало ДПН у таких пациентов. Тем не менее следует учитывать, что при интенсивной терапии значительно повышается риск

гипогликемии, которая может привести к негативным последствиям со стороны центральной нервной системы и увеличению смертности [36]. В более позднем метаанализе результатов исследований ACCORD, ADVANCE, UKPDS и VADT (в среднем период наблюдения – пять лет) установлено, что интенсивный контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа снижал риск развития осложнений со стороны органов зрения и почек, но не риск поражения периферической нервной системы [37]. Более того, согласно рекомендациям по лечению СД у пожилых пациентов, при наличии значимой сопутствующей патологии и/или когнитивных нарушений устанавливаются целевые значения гликемии, далекие от нормогликемии, что делает призрачным влияние такого гликемического контроля на риск развития и прогрессирования ДПН [38, 39].

Метаболический синдром также рассматривается как фактор риска развития ДПН [40, 41]. С учетом его высокой распространенности среди пожилых пациентов,

40% в возрасте старше 60 лет [42], для снижения риска развития и прогрессирования полинейропатии целесообразна коррекция компонентов метаболического синдрома.

Регулярные физические нагрузки способствуют замедлению темпов прогрессирования ДПН, увеличению интраэпидермальной плотности нервных окончаний и уменьшению выраженности болевого синдрома [43]. Кроме того, физические упражнения наряду со снижением массы тела приводят к уменьшению симпатической стимуляции, характерной для метаболического синдрома [44].

Целями лечения болевой ДПН являются снижение выраженности болевой симптоматики по ВАШ на 30–50%, улучшение сна и качества жизни, сохранение социальной активности и трудоспособности [11]. Указанные цели должны обсуждаться с пациентом до и во время терапии, чтобы предотвратить чрезмерные амбициозные ожидания. Это позволит избежать разочарования, которое может привести к усилению боли.



Выбор препарата зависит от эффективности, профиля безопасности и существующей или потенциальной коморбидной патологии. Поэтому в случае одинаковой эффективности антиноцицептивных препаратов предпочтение должно быть отдано средствам с минимальной токсичностью и риском развития нежелательных явлений, особенно в отношении сердечно-сосудистой системы и почек [11].

В настоящее время в качестве препаратов первой линии нейропатической боли рассматривают амитриптилин, дулоксетин, прегабалин и габапентин [45, 46]. Согласно рекомендациям по болевой ДПН Американской диабетической ассоциации (2017 г.), прегабалин или дулоксетин являются препаратами первой линии при болевой ДПН (рекомендация класса А), габапентин также можно рассматривать в качестве препарата первой линии, принимая во внимание социально-экономический статус пациентов, сопутствующие заболевания и потенциальные лекарственные взаимодействия (рекомендация класса В) [4]. С учетом большого числа осложнений применение опиатов, включая трамадол и тапентадол, должно быть ограничено. Они не должны рассматриваться в качестве средств первой или второй линии (рекомендация класса Е) [4].

Терапия болевой ДПН является симптоматической, или, что равнозначно, антиноцицептивной. Именно антиноцицептивная активность в сочетании с доказательностью должны быть ключевыми при выборе препаратов [11]. Так, в рекомендациях Немецкой диабетической ассоциации 2017 и 2019 гг. в качестве потенциальных препаратов для лечения болевой ДПН указаны трициклические антидепрессанты (ТЦА) или дулоксетин, прегабалин или габапентин, или капсаицин 8%, или тиоктовая кислота, или трамадол (для опиоидов – рекомендация класса В) [11, 19]. Минимальный курс лечения составляет три – шесть месяцев. Если цель основ-

ной терапии достигнута, может быть назначена поддерживающая. Решение о длительности терапии и ее прекращении принимается индивидуально. Выбор препарата осуществляется с учетом индивидуального профиля риска пациента. Вещества, относящиеся к одному классу, не должны сочетаться друг с другом [11, 19].

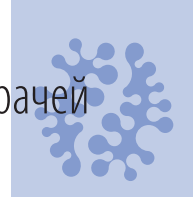
Трициклические антидепрессанты рассматриваются как потенциальные препараты при болевой ДПН. Количество больных, которых необходимо пролечить для достижения одного эффекта (number needed to treat – NNT) – для снижения интенсивности боли на 50%, для ТЦА в среднем составляет 2,1 (при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,8–2,6) [33]. Однако терапия ТЦА характеризуется высокой частотой побочных эффектов, особенно антихолинергических, что в значительной мере ограничивает их применение. Они противопоказаны при аритмии, инфаркте миокарда, глаукоме и задержке мочи. У пожилых пациентов возможно развитие синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона. При их использовании необходим мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиографический контроль (интервал QT), контроль массы тела. Эффективность и переносимость носят дозозависимый характер. Многие пожилые пациенты не переносят антихолинергические побочные эффекты (например, сухость во рту, помутнение зрения, запор, задержка мочи). Не случайно эксперты Американского общества гериатров не рекомендуют применение амитриптилина у пациентов 65 лет и старше [47, 48].

Однако из-за дефицита дешевых и эффективных препаратов пожилым пациентам с болевой ДПН нередко назначают ТЦА и другие неприемлемые обезболивающие препараты. В ретроспективном исследовании, включавшем более 20 000 пациентов 65 лет и старше, выявлено, что 50% из них получали по крайней мере один неприемлемый препарат для ле-

чения нейропатической боли, включая амитриптилин (10,2%) [49]. Еще одно ретроспективное исследование по применению ТЦА при болевой ДПН у пациентов 65 лет и старше было проведено с 1999 по 2001 г. [50]. В ходе него оценивали распространенность сопутствующих заболеваний и лекарственной терапии. ТЦА получали 20% из 1749 пациентов, при этом на долю амитриптилина приходилось 84%, нортриптилина – 14%, имипрамина – 2%. Из получавших ТЦА у 48% имели место потенциальные (42,7%) или явные (0,3%) противопоказания к их назначению, риск нежелательных лекарственных взаимодействий (7,7%), указанных в официальных инструкциях к лекарственным препаратам. Средняя доза ТЦА составляла 23 мг/сут [50].

Установлено, что ТЦА увеличивают риск инфаркта миокарда на 36% (относительный риск (ОР) 1,36 (95% ДИ 1,10–1,67); $p < 0,01$), при этом для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина такого риска не выявлено (ОР 0,84 (95% ДИ 0,57–1,22); $p = 0,35$) [51].

Венлафаксин – мощный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, который также применяется при болевой ДПН [52]. NNT для венлафаксина составляет 5,5 (95% ДИ 3,4–14) [33]. В отличие от ТЦА венлафаксин лучше переносится. Наиболее частые нежелательные явления на его фоне – нарушение сна (27–46%), головная боль (25–34%) и тошнота (21–58%). Венлафаксин способен увеличивать артериальное давление и частоту сердечных сокращений, что требует мониторинга указанных показателей, а также интервала QT, особенно у пациентов с кардиальной патологией. Необходимо учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия, так как венлафаксин метаболизируется изоферментом CYP2D6. Венлафаксин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6, не ингибирует CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4. Следует отметить, что



в России венлафаксин официально не зарегистрирован по показанию «болевая ДПН».

Дулоксетин также относится к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина. Данный препарат зарегистрирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения болевой ДПН. Его NNT составляет 4 (95% ДИ 3–9) [33]. Среди побочных эффектов указаны нарушение сна (15–26%), тошнота (4–22%), головокружение (1–14%) и головная боль (13%). Не рекомендовано одновременное использование с ингибиторами моноаминоксидазы, Трамалом, фторхинолонами. Препарат не применяют у пациентов с глаукомой, нарушенной функцией печени, со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², злоупотребляющих алкоголем. Дулоксетин метаболизируется CYP1A2 и CYP2D6 и умеренно ингибирует CYP2D6. Параметры для мониторинга – артериальное давление, частота сердечных сокращений, уровень креатинина и печеночные ферменты [53].

Габапентин связывается с альфа-2-бета-субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов и снижает ток ионов кальция, играющий важную роль в возникновении нейропатической боли. Другими механизмами действия габапентина при нейропатической боли являются уменьшение глутамат-зависимой гибели нейронов, увеличение синтеза гамма-аминомасляной кислоты, подавление высвобождения нейротрансмиттеров моноаминового ряда. При болевой диабетической полинейропатии NNT для габапентина в дозах, равных или превышающих 2400 мг/сут, составляет 3,9 (95% ДИ 3,2–5,1) [33]. Наиболее распространенные побочные эффекты габапентина – седация (20%), головокружение (17–28%), атаксия (13%) и усталость (11%). Габапентин не метаболизируется в печени и не имеет серьезных взаимодействий с пре-

паратами, метаболизирующимися CYP [53].

Прегабалин по механизму действия аналогичен габапентину. Его NNT при болевой ДПН составляет 4,2 (95% ДИ 3,4–5,4) [33]. Применение прегабалина часто сопряжено с побочными эффектами. К наиболее частым относят головокружение (8–45%), сонливость (4–28%), атаксию (до 20%), периферические отеки (до 16%), увеличение веса (до 16%), сухость во рту (1–15%), головную боль (до 14%), размытость зрения (1–12%) и тремор (до 11%) [53]. Редкие побочные эффекты включают нарушение функции почек, рабдомиолиз и тромбоцитопению. Препарат противопоказан при сердечной недостаточности, гипертонической болезни, а также в случае приема тиазолидиндионов (из-за потенциальных аддитивных эффектов в отношении увеличения массы тела и риска отека, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе). Прегабалин включен в перечень сильнодействующих и ядовитых веществ. При его назначении рекомендуется мониторинг скорости клубочковой фильтрации, уровня креатинфосфокиназы [53].

Важным моментом является безопасность прегабалина и габапентина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с хронической сердечной недостаточностью. Частота развития периферических отеков на фоне терапии прегабалином составляет 6% (плацебо – 2%), в комбинации с тиазолидиндионами – 19%. Прегабалин и габапентин не рекомендованы при хронической сердечной недостаточности третьего и четвертого функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, особенно в комбинации с тиазолидиндионами и при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² [54]. Риск прибавки веса и/или задержки жидкости при применении прегабалина ассоциирован с увеличением уровня креати-

нина. Следует также учитывать риск нестабильности и падений, особенно у пожилых пациентов [55].

У пожилых больных СД 2 типа высока частота нарушения функции почек. Распространенность хронической болезни почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²) в общей популяции с СД 2 типа составляет 22,0%, среди пациентов старше 65 лет – 43,1% [56]. Частота более значимого снижения функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м²) составляет 9,0% в общей популяции с СД 2 типа и 18,6% в возрастной группе 65 лет и старше [56]. Кроме того, хроническая болезнь почек рассматривается как независимый фактор риска поражения периферической нервной системы [56].

В этом отношении показательны результаты крупного исследования, включившего 140 899 пациентов с хронической болезнью почек, находившихся на гемодиализе [57]. У них оценивали риск падений и когнитивных нарушений. 11% больных получали габапентин, 4% – прегабалин. Следует учесть, что габапентин и прегабалин практически не метаболизируются и большая часть выводится почками в неизменном виде. В ходе исследования выявлено дозозависимое увеличение риска падений и переломов, а также когнитивных нарушений на фоне терапии габапентином и прегабалином [57]. При этом по данным показателям препараты не различались.

Не рекомендовано превышать разовые дозы габапентина и прегабалина – 300 и 100 мг соответственно [57, 58]. Данные по применению габапентина и прегабалина у пациентов с болевой ДПН на диализе ограничены, поэтому можно экстраполировать данные по безопасности, полученные в ходе исследований по другим нозологиям с нейропатической болью. Так, в отношении терапии уремического зуда дозы габапентина составляли



100–300 мг три раза в неделю или 400 мг два раза в неделю после диализа, прегабалина – 25–75 мг/сут или 75 мг три раза в неделю после диализа [59–65]. Для синдрома беспокойных ног – габапентин в дозе 200–300 мг три раза в неделю после диализа [66]. В реальной клинической практике дозы прегабалина и габапентина у пациентов на диализе значительно выше, что неприемлемо [57]. Габапентин при болевой ДПН имеет наиболее адекватное соотношение «эффективность/безопасность» [67]. Габапентин способствует снижению выраженной болевой симптоматики как минимум у трети пациентов с нейропатической болью. Кроме того, он положительно влияет на качество сна и жизни. Отсутствие лекарственных взаимодействий, гепатотоксичности и кардиотоксичности, влияния на гликемию позволяет рассматривать его как потенциальный препарат первого выбора у коморбидных пациентов с СД. Нежелательные явления достаточно часты, однако хорошо переносятся. Медленная титрация и соблюдение суточной дозы с учетом скорости клубочковой фильтрации позволяют добиться хорошей переносимости у пожилых пациентов и рассматривать данный препарат в качестве компонента комбинированной терапии. Рекомендованная доза для оценки эффективности – 1200–1800 мг/сут, для лечения болевой ДПН – 900–3600 мг/сут [68, 69]. Следует также отметить фармакоэкономическую привлекательность дженериков габапентина. При скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² рекомендовано не превышать суточную дозу габапентина 300 мг и 75 мг для прегабалина [70]. Трамадол имеет такие же побочные эффекты, как опиоиды: тошнота, запор и седативный эффект. Препарат не рекомендован для первичного и/или длительного применения у пациентов с болевой ДПН, особенно пожилого возраста [4]. Метаанализ фармакологического лечения болевой ДПН, включив-

ший 58 рандомизированных клинических исследований с участием 11 883 пациентов и применением 29 препаратов, продемонстрировал сопоставимую эффективность тиоктовой кислоты (при пероральном назначении) и 15 анальгетиков в отношении облегчения боли на 50% (ОР 2,25 (ДИ 1,51–3,00)) [71]. Применение тиоктовой кислоты при болевой ДПН имеет высокую доказательную базу (Ia, рекомендация класса A) [72]. Тиоктовая кислота применяется как внутривенно в дозе 600 мг/сут, так и перорально в дозах 600–1800 мг/сут [73, 74]. Эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США признали ее безопасной и эффективной субстанцией [75]. Тиоктовая кислота имеет ряд преимуществ у пожилых пациентов по сравнению с классическими антиноцицептивными препаратами: лучший профиль безопасности, быстрое наступление эффекта (особенно при внутривенном введении), уменьшение выраженности основных симптомов ДПН в сочетании с уменьшением степени сенсорного дефицита, метаболизируется преимущественно в печени до неактивных метаболитов и частично выводится с желчью, поэтому степень снижения скорости клубочковой фильтрации не влияет на эффект такой терапии, экономическая привлекательность при длительном применении (меньшее число визитов, стоимость). Тиоктовая кислота предпочтительна для пациентов с сочетанием болевой симптоматики и легкого или умеренного сенсорного дефицита, со значимой сопутствующей патологией (ожирением, хронической болезнью почек, заболеваниями печени, сердечно-сосудистой патологией) и с кардиальной автономной нейропатией [73]. Остается важным вопрос выбора препаратов и своевременной оценки эффективности лечения. Если на фоне терапии интенсивность боли снижается не более чем на 30% или остается на уровне пяти баллов по ВАШ и/или продол-

жительно текущий болевой синдром приводит к существенному ухудшению качества жизни и при этом достигнута или превышена минимальная эффективная доза (габапентин 1200 мг/сут, прегабалин 300 мг/сут, амитриптилин 25 мг/сут, дулоксетин 60 мг/сут) [76], длительность терапии составляет более двух – четырех недель, целесообразна замена препарата [72]. Нонреспондером на тиоктовую кислоту, вероятно, может считаться пациент, не ответивший на внутривенное введение препарата № 10–15 на протяжении двух-трех недель, на пероральный ее прием в дозе 1800 мг/сут в течение трех-четырех недель или 600 мг/сут в течение трех – пяти недель. Таким образом, на оценку эффективности препаратов первого выбора потребуются в среднем от четырех до восьми недель [33, 77]. У пожилых пациентов рекомендована монотерапия с целью снижения риска потенциальных лекарственных взаимодействий. Однако в ряде случаев целесообразно рассмотреть возможность комбинированной терапии. Комбинация антиноцицептивных препаратов показана только в том случае, если она индивидуально повышает эффективность и/или имеет низкий риск за счет снижения доз входящих в нее компонентов [11]. Габапентин ввиду отсутствия потенциальных лекарственных взаимодействий и влияния на фармакокинетику большинства препаратов может рассматриваться как универсальный базовый компонент для комбинированной терапии. Перспективным является комбинация с местными средствами и другими методами лечения болевой ДПН, а также с тиоктовой кислотой и препаратами витаминов группы В [78]. Комбинация габапентина с витаминами группы В снижает нейропатическую боль и улучшает качество жизни пациентов [79], обладает синергетическим эффектом [79–82], позволяет использовать меньшие дозы габапентина, что улучша-



ет переносимость и приверженность терапии [81]. Витамины группы В рекомендованы как коанальгетики при болевой ДПН [76]. Комбинированная терапия нейропатической боли в большинстве случаев более эффективна, чем монотерапия [83].

У пожилых пациентов высок риск развития дефицита витамина B_{12} и, следовательно, нарушения функции периферической нервной системы вне рамок СД. Так, в ряде популяционных исследований установлено, что 22–35% пожилых пациентов имеют лабораторно подтвержденный дефицит витамина B_{12} [84–87]. Среди пациентов с СД 2 типа, получавших терапию метформин, дефицит витамина B_{12} выявлен в 31% случаев, в группе контроля таковых было 3%. При этом степень дефицита коррелировала с суточной дозой и длительностью терапии метформин [88]. Дефицит витамина B_{12} на фоне терапии метформин ассоциирован с более тяжелым течением ДПН (медиана по клинической системе оценки диабетической полинейропатии в Торонто – 10 vs 5) [88]. В случае развития полинейропатии у пациентов с СД, принимающих метформин, необходимо исключить в качестве причины ее развития дефицит витамина B_{12} , особенно в случае клинического ухудшения ДПН, пожилого возраста, терапии метформин более трех лет в суточной дозе 2 г и более, соблюдения вегетарианской диеты, алкоголизма, длительного приема антагонистов гистаминовых рецепторов 2-го типа, ингибиторов протонной помпы, антацидов, бариатрической хирургии в анамнезе, наличия заболеваний желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, хронический гастрит, глистная инвазия, болезнь Крона), гипотиреоза [89]. Пациентам рекомендован мониторинг уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитов один раз в год. Для пациентов высокого риска возможно определение уровня витамина B_{12} раз в два-три года. Рекомендованная Медицинским институтом США дневная доза B_{12} – 2,4 мкг.

Содержание B_{12} в большинстве мультивитаминов (6 мкг) может оказаться недостаточным для коррекции его дефицита у больных СД [90]. Наиболее целесообразно и экономически выгодно назначение 1000 мкг/сут внутримышечно один раз в год всем больным СД, получающим метформин [91]. Лечение B_{12} -дефицита предполагает парентеральное введение в дозе 1000 мкг (1 мг)/сут в течение одной недели, далее 1 мг/нед в течение четырех недель [89].

Прием ряда препаратов, в частности метформина, нарушает работу клеточного транспортера тиамин, что может приводить к дефициту тиамин [92]. В данном случае целесообразно назначать биологически более активную и доступную субстанцию – бенфотиамин.

У пожилых пациентов с СД также повышен риск развития дефицита витамина D [93, 94]. Дефицит витамина D рассматривается как фактор риска развития ДПН и болевой симптоматики [93, 94]. Коррекция проводится только при лабораторном подтверждении в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

С учетом полипрагмазии недопустимо применение препаратов, не доказавших свою эффективность.

У пожилых пациентов большее внимание стоит уделять местным средствам и даже препаратам и методам с ограниченной эффективностью, так как системные риски от их применения незначительны, а польза возможна. В некоторых исследованиях подтверждена эффективность иглокальвания при болевой ДПН. В частности, было отмечено сохранение антиноцицептивного эффекта и уменьшение применения анальгетиков в течение шести месяцев после курса иглорефлексотерапии [95]. Однако большая часть исследований эффективности акупунктуры в лечении болевой ДПН низкого качества, что не позволяет рекомендовать ее в качестве рутинного и эффективного метода лечения [96, 97]. Получены данные об эффективности чрескожной элект-

рической стимуляции нервов и частотно-модулированной электромагнитной нейронной стимуляции при болевой ДПН [98–100]. Результаты в отношении магнитотерапии при болевой ДПН противоречивы и в большинстве случаев подтверждают низкую эффективность данного метода [99]. В 2019 г. были опубликованы международные рекомендации по лечению СД у пожилых пациентов [39]. Ниже приведены рекомендации, касающиеся ведения пожилых пациентов с СД и ДПН [39]:

«Рекомендация 5.11. У пациентов с СД 65 лет и старше и ДПН рекомендуется выбирать терапию, ассоциированную с минимальным риском падений, седации и риском ортостатической гипотензии.

Рекомендация 5.12. У пациентов с СД 65 лет и старше и ДПН с нарушением баланса рекомендована физиотерапия, программы реабилитации и лечебная физкультура для снижения риска падений, переломов и ассоциированных осложнений.

Рекомендация 5.13. У пациентов с СД 65 лет и старше и ДПН и/или заболеваниями периферических сосудов рекомендовано наблюдение у подиатра и, при необходимости, консультация ангиохирурга для минимизации риска развития синдрома диабетической стопы».

Заключение

Пожилым возраст – независимый фактор риска развития ДПН.

Возрастное снижение периферической чувствительности и когнитивные нарушения осложняют диагностику ДПН.

Контроль гликемии, физическая активность и модификация максимально возможного количества факторов риска поражения периферической нервной системы являются основой снижения риска развития и прогрессирования ДПН.

При формировании лечебного плана необходимо учитывать особенности пациента, профиль безопасности препаратов и потенциальные межлекарственные взаимодействия. 🌐



Литература

1. Jin Li, Qiuhu Shi. The incidence of neuropathy in the seniors (≥ 65 year old) with and without diabetes, a population study (P01.124) // *Neurology*. 2013. Vol. 80. № 7. Suppl.
2. Popescu S., Timar B., Baderca F. et al. Age as an independent factor for the development of neuropathy in diabetic patients // *Clin. Interv. Aging*. 2016. Vol. 11. P. 313–318.
3. Gordoys A., Scuffham P., Shearer A. et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 6. P. 1790–1795.
4. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. № 1. P. 136–154.
5. Liu X., Xu Y., An M., Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. № 2. P. e0212574.
6. Belmin J., Valensi P. Diabetic neuropathy in elderly patients. What can be done? // *Drugs Aging*. 1996. Vol. 8. № 6. P. 416–429.
7. Sugimoto K., Yasujima M., Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14. № 10. P. 953–961.
8. Herder C., Roden M., Ziegler D. Novel insights into sensorimotor and cardiovascular autonomic neuropathy from recent-onset diabetes and population-based cohorts // *Trends Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 30. № 5. P. 286–298.
9. Sachedina S., Toth C. Association of comorbidities with increasing severity of peripheral neuropathy in diabetes mellitus // *World J. Diabetes*. 2013. Vol. 4. № 4. P. 135–144.
10. Boulton A.J.M., Vileikyte L. Painful Diabetic Neuropathy in Clinical Practice, 2011.
11. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetische neuropathie // *Diabetologie*. 2017. Vol. 12. Suppl. 2. P. S101–S114.
12. Cowen T., Ulfhake B. Aging in the peripheral nervous system // *Peripheral Neuropathy* / P. Dick, P. Thomas. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
13. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н. Полинейропатии в пожилом возрасте // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115. № 3. С. 101–105.
14. Valensi P., Giroux C., Seeboth-Ghalayini B., Attali J.R. Diabetic peripheral neuropathy: effects of age, duration of diabetes, glycemic control, and vascular factors // *J. Diabetes Complications*. 1997. Vol. 11. № 1. P. 27–34.
15. Bouche P., Cattelin F., Saint-Jean O. et al. Clinical and electrophysiological study of the peripheral nervous system in the elderly // *J. Neurol.* 1993. Vol. 240. № 5. P. 263–268.
16. Wickremaratchi M.M., Llewelyn J.G. Effects of ageing on touch // *Postgrad. Med. J.* 2006. Vol. 82. № 967. P. 301–304.
17. Wang F., Zhang J., Yu J. et al. Diagnostic accuracy of monofilament tests for detecting diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis // *J. Diabetes Res.* 2017. Vol. 2017. ID 8787261.
18. Pinheiro H.A., Pereira C.A., Gomes É.B. et al. Teste de monofilamento não identifica idosos com neuropatia diabética // *Geriatr. Gerontol. Aging*. 2015. Vol. 9. № 3. P. 81–85.
19. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetische Neuropathie // *Diabetologie*. 2019. Vol. 14. Suppl. 2. P. S243–S257.
20. Feldman E.L., Stevens M.J., Thomas P.K. et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. 1994. Vol. 17. № 11. P. 1281–1289.
21. Herman W.H., Pop-Busui R., Braffett B.H. et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial // *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* // *Diabet. Med.* 2012. Vol. 29. № 7. P. 937–944.
22. Moghtaderi A., Bakhshipour A., Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006. Vol. 108. № 5. P. 477–481.
23. Pozzessere G., Rossi P., Gabriele A. et al. Early detection of small-fiber neuropathy in diabetes: a laser-induced pain somatosensory-evoked potentials and pupillometric study // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. № 12. P. 2355–2358.
24. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance // *Neurology*. 2003. Vol. 60. № 1. P. 108–111.
25. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
26. Vinik A.I., Strotmeyer E.S., Nakave A.A., Patel C.V. Diabetic neuropathy in older adults // *Clin. Geriatr. Med.* 2008. Vol. 24. № 3. P. 407–435.
27. Pfeifer M.A., Weinberg C.R., Cook D. et al. Differential changes of autonomic nervous system function with age in man // *Am. J. Med.* 1983. Vol. 75. № 2. P. 249–258.
28. Vinik A., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // *Circulation*. 2007. Vol. 115. № 3. P. 387–397.
29. Resnick H.E., Stansberry K.B., Harris T.B. et al. Diabetes, peripheral neuropathy, and old age disability // *Muscle Nerve*. 2002. Vol. 25. № 1. P. 43–50.
30. Strotmeyer E.S., Cauley J.A., Schwartz A.V. et al. Reduced peripheral nerve function is related to lower hip BMD and calcaneal QUS in older white and black adults: the Health, Aging, and Body Composition Study // *J. Bone Miner. Res.* 2006. Vol. 21. № 11. P. 1803–1810.



31. *Lauretani F., Bandinelli S., Bartali B. et al.* Axonal degeneration affects muscle density in older men and women // *Neurobiol. Aging.* 2006. Vol. 27. № 8. P. 1145–1154.
32. Федорова О.С., Гурьева И.В., Строков И.А. и др. Роль диабетической дистальной полиневропатии в нарушении равновесия у пациентов с сахарным диабетом (обзор литературы) // *Эндокринология.* 2013. № 1. С. 43–50.
33. *Huizinga M.M., Peltier A.* Painful diabetic neuropathy: a management-centered review // *Clinical. Diabetes.* 2007. Vol. 25. № 1. P. 6–15.
34. *Shakher J., Stevens M.J.* Update on the management of diabetic polyneuropathies // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2011. Vol. 4. P. 289–305.
35. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 122. № 8. P. 561–568.
36. *Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A.* Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 6. ID CD007543.
37. *Zoungas S., Arima H., Gerstein H.C. et al.* Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5. № 6. P. 431–437.
38. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып., доп. М., 2019.
39. *LeRoith D., Biessels G.J., Braithwaite S.S. et al.* Treatment of diabetes in older adults: an Endocrine Society* clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 104. № 5. P. 1520–1574.
40. *Costa L.A., Canani L.H., Lisbôa H.R. et al.* Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 3. P. 252–255.
41. *Isomaa B., Henricsson M., Almgren P. et al.* The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44. № 9. P. 1148–1154.
42. *Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA.* 2002. Vol. 287. № 3. P. 356–359.
43. *Yoo M., Sharma N., Pasnoor M., Kluding P.M.* Painful diabetic peripheral neuropathy: presentations, mechanisms, and exercise therapy // *J. Diabetes Metab.* 2013. Suppl. 10. ID 005.
44. *Singleton J.R., Marcus R.L., Lessard M.K. et al.* Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients // *Ann. Neurol.* 2015. Vol. 77. № 1. P. 146–153.
45. *Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations // *Lancet Neurol.* 2015. Vol. 14. № 2. P. 162–173.
46. *Attal N.* Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations // *Rev. Neurol. (Paris).* 2019. Vol. 175. № 1–2. P. 46–50.
47. *AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons.* The management of persistent pain in older persons // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002. Vol. 50. № 6. Suppl. P. S205–224.
48. *Fick D.M., Cooper J.W., Wade W.E. et al.* Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 22. P. 2716–2724.
49. *Oster G., Berger A., Dukes E. et al.* Use of potentially inappropriate pain-related medications in older adults with painful neuropathic disorders // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2004. Vol. 2. № 3. P. 163–170.
50. *Berger A., Dukes E., Edelsberg J. et al.* Use of tricyclic antidepressants in older patients with diabetic peripheral neuropathy // *Clin. J. Pain.* 2007. Vol. 23. № 3. P. 251–258.
51. *Undela K., Parthasarathi G., John S.S.* Impact of antidepressants use on risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // *Indian J. Pharmacol.* 2015. Vol. 47. № 3. P. 256–262.
52. *Rowbotham M.C., Goli V., Kunz N.R., Lei D.* Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study // *Pain.* 2004. Vol. 110. № 3. P. 697–706.
53. *Koski R.R., Rider-Becker J.M.* Managing chronic diabetic peripheral neuropathy in the elderly // *US Pharm.* 2009. Vol. 34. № 1. P. 30–38.
54. *Page R.L., O'Bryant C.L., Cheng D. et al.* Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2016. Vol. 134. № 6. P. e3269.
55. *Kanbayashi Y., Onishi K., Hosokawa T.* Factors predicting adverse events associated with pregabalin administered for neuropathic pain relief // *Pain Res. Manag.* 2014. Vol. 19. № 6. P. e164–e167.
56. *Bailey R.A., Wang Y., Zhu V., Rupnow M.F.* Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging // *BMC Res. Notes.* 2014. Vol. 7. ID 415.
57. *Ishida J.H., McCulloch C.E., Steinman M.A. et al.* Gabapentin and pregabalin use and association with adverse outcomes among hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018. Vol. 29. № 7. P. 1970–1978.
58. *Davison S.N., Koncicki H., Brennan F.* Pain in chronic kidney disease: a scoping review // *Semin. Dial.* 2014. Vol. 27. № 2. P. 188–204.
59. *Gunal A.I., Ozalp G., Yoldas T.K. et al.* Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. № 12. P. 3137–3139.



60. Nofal E., Farag F., Nofal A. et al. Gabapentin: a promising therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients: a randomized-controlled trial and review of literature // *J. Dermatolog. Treat.* 2016. Vol. 27. № 6. P. 515–519.
61. Razeghi E., Eskandari D., Ganji M.R. et al. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients // *Ren. Fail.* 2009. Vol. 31. № 2. P. 85–90.
62. Solak Y., Biyik Z., Atalay H. et al. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study // *Nephrology (Carlton)*. 2012. Vol. 17. № 8. P. 710–717.
63. Lau T., Leung S., Lau W. Gabapentin for uremic pruritus in hemodialysis patients: a qualitative systematic review // *Can. J. Kidney Health Dis.* 2016. Vol. 3. ID 14.
64. Khan T.M., Wu D.B., Goh B.H. et al. An observational longitudinal study investigating the effectiveness of 75 mg pregabalin post-hemodialysis among uremic pruritus patients // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. ID 36555.
65. Aperis G., Paliouras C., Zervos A. et al. The use of pregabalin in the treatment of uraemic pruritus in haemodialysis patients // *J. Ren. Care.* 2010. Vol. 36. № 4. P. 180–185.
66. Sahli Z.T., Jo J., Mousa S.A., Tarazi F.I. Clinical management of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients // *CNS Spectr.* 2017. Vol. 22. № 1. P. 14–21.
67. Rudroju N., Bansal D., Talakokkula S.T. et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis // *Pain Physician*. 2013. Vol. 16. № 6. P. E705–714.
68. Varkonyi T., Czupryniak L., Gurieva I. et al. Combination therapy in diabetic neuropathy // *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2016. Vol. 25. № 3. P. 163–168.
69. Moore R.A., Wiffen P.J., Derry S. et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 4. ID CD007938.
70. Ziegler D., Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy // *J. Diabetes Complications*. 2015. Vol. 29. № 1. P. 146–156.
71. Snedecor S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C. et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy // *Pain Pract.* 2014. Vol. 14. № 2. P. 167–184.
72. Vinik A.I., Casellini C.M. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013. Vol. 6. P. 57–78.
73. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy // *Expert Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15. № 18. P. 2721–2731.
74. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
75. Alpha Lipoic Acid Pharmacy Compounding Advisory Committee Meeting // <https://www.fda.gov/media/116311/download>.
76. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // *Российский журнал боли*. 2018. Т. 58. № 4. С. 5–41.
77. Bates D., Schultheis B.C., Hanes M.C. et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain // *Pain Med.* 2019. Vol. 20. Suppl. 1. P. S2–S12.
78. Храмулин В.Н., Андреева В.А., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования // *Фарматека*. 2014. № 16. С. 48–53.
79. Córdova V.S., Hernández C.G., García A.A. et al. Tratamiento del dolor neuropático con gabapentina en combinación con vitaminas B₁ y B₁₂. Estudio observacional prospectivo // *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2012. Vol. 20. № 2. P. 67–73.
80. Medina-Santillán R., Morales-Franco G., Espinoza-Raya J. et al. Treatment of diabetic neuropathic pain with gabapentin alone or combined with vitamin B complex. Preliminary results // *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2004. Vol. 47. P. 109–112.
81. Mimenza Alvarado A., Aguilar Navarro S. Clinical trial assessing the efficacy of gabapentin plus B complex (B1/B12) versus pregabalin for treating painful diabetic neuropathy // *J. Diabetes Res.* 2016. Vol. 2016. ID 4078695.
82. Khezri M.B., Nasseh N., Soltanian G. The comparative preemptive analgesic efficacy of addition of vitamin B complex to gabapentin versus gabapentin alone in women undergoing cesarean section under spinal anesthesia: A prospective randomized double-blind study // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96. № 15. P. e6545.
83. Chaparro L.E., Wiffen P.J., Moore R.A., Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 7. ID CD008943.
84. Baik H.W., Russell R.M. Vitamin B₁₂ deficiency in the elderly // *Annu. Rev. Nutr.* 1999. Vol. 19. P. 357–377.
85. Stone K.L., Bauer D.C., Sellmeyer D., Cummings S.R. Low serum vitamin B-12 levels are associated with increased hip bone loss in older women: a prospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 3. P. 1217–1221.
86. Dhonukshe-Rutten R.A., Pluijm S.M., de Groot L.C. et al. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people // *J. Bone Miner. Res.* 2005. Vol. 20. № 6. P. 921–929.
87. Tucker K.L., Hannan M.T., Qiao N. et al. Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: the Framingham Osteoporosis Study // *J. Bone Miner. Res.* 2005. Vol. 20. № 1. P. 152–158.
88. Wile D.J., Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 1. P. 156–161.
89. Mazokopakis E.E., Starakis I.K. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012. Vol. 97. № 3. P. 359–367.

Жить - значит
чувствовать!


Октолипен®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

**Физиологический антиоксидант
для патогенетического лечения нейропатии**

- Восстанавливает функцию нерва
- Уменьшает симптомы неврологического дефицита

 **Фармстандарт**



3 формы выпуска:

- капсулы 300 мг №30
- таблетки 600 мг №30
- концентрат для приготовления раствора для инфузий 300 мг/10 мл в ампулах №10

АО «Фармстандарт»
тел./факс: +7 (495) 970 00 30/32
www.pharmstd.ru



90. Reinstatler L., Qi Y.P., Williamson R.S. et al. Association of biochemical B₁₂ deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006 // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. № 2. P. 327–333.
91. Bell D.S. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy // *South. Med. J.* 2010. Vol. 103. № 3. P. 265–267.
92. Vora B., Green E.A.E., Khuri N. et al. Drug-nutrient interactions: discovering prescription drug inhibitors of the thiamine transporter ThTR-2 (SLC19A3) // *Am. J. Clin. Nutr.* 2020. Vol. 111. № 1. P. 110–121.
93. Qu G.B., Wang L.L., Tang X. et al. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2017. Vol. 9. P. 25–31.
94. Shillo P., Selvarajah D., Greig M. et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy // *Diabet. Med.* 2019. Vol. 36. № 1. P. 44–51.
95. Abuaisha B.B., Costanzi J.B., Boulton A.J. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998. Vol. 39. № 2. P. 115–121.
96. Chen W., Yang G.Y., Liu B. et al. Manual acupuncture for treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized controlled trials // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 9. P. e73764.
97. Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Neurology*. 2011. Vol. 76. № 20. P. 1758–1765.
98. Hamza M.A., White P.F., Craig W.F. et al. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. № 3. P. 365–370.
99. Stein C., Eibel B., Sbruzzi G. et al. Electrical stimulation and electromagnetic field use in patients with diabetic neuropathy: systematic review and meta-analysis // *Braz. J. Phys. Ther.* 2013. Vol. 17. № 2. P. 93–104.
100. Bosi E., Bax G., Scionti L. et al. Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation (FREMS) as a treatment for symptomatic diabetic neuropathy: results from a double-blind, randomised, multicentre, long-term, placebo-controlled clinical trial // *Diabetologia*. 2013. Vol. 56. № 3. P. 467–475.

Diagnosis and Treatment of Diabetic Polyneuropathy in Elderly Patients

V.N. Khramilin, PhD, I.Yu. Demidova, MD, PhD, Prof.

Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Vladimir N. Khramilin, Khramilin_RGMU@mail.ru

Diabetic polyneuropathy (DPN) is one of the most common complications of diabetes mellitus (DM); its frequency is significantly higher among elderly patients with type 2 diabetes. Elderly age is an independent risk factor for the development of DPN, the same as the duration of diabetes and increased HbA1C. An age-related decrease in peripheral sensitivity and associated cognitive impairment create difficulties in diagnosing DPN, especially its subclinical forms. In elderly patients with type 2 diabetes, the frequency of combined lesions of the peripheral nervous system is high. Prevention of the development and progression of DPN includes strict glycemic control, control of dyslipidemia and hypertension, smoking cessation, low-dose aspirin, moderate alcohol consumption and foot care. Regular physical activity is very important, which helps to slow the rate of DPN progression, and reduce the severity of pain. The goals of treatment for painful DPN are: 30–50% reduction in the severity of pain symptoms, improvement of sleep and quality of life, preservation of the patient's social activity. Amitriptyline, duloxetine, pregabalin and gabapentin are considered as first-line drugs for the treatment of painful DPN. The choice of the drug is carried out taking into account the individual risk profile of the patient. Amitriptyline is not recommended for use in people over 65 years of age. The administration of duloxetine requires monitoring of potential drug interactions and liver function. Pregabalin and gabapentin requires monitoring of GFR and the risk of fluid retention. A group of special attention is patients with a significant decrease in renal function and chronic heart failure. Thiocetic acid is an effective treatment for painful DPN and has a number of advantages in elderly patients compared with the classic antinociceptive drugs. In elderly patients, greater attention should be paid to local treatments and even drugs and methods with limited effectiveness, since the systemic risks from their use are not significant, and potential benefits are possible.

Key words: diabetes, elderly, diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, diagnosis of diabetic polyneuropathy, treatment of painful diabetic polyneuropathy

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации



I Национальный конгресс с международным участием

СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14–15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРОГРАММА КОНГРЕССА ПРЕДУСМАТРИВАЕТ РАБОТУ ПО СЕКЦИЯМ:

- ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- БРОНХОЛЕГочНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА
- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
- ПСИХИЧЕСКИЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования
Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. м. «Баррикадная», «Краснопресненская», «Смоленская»

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по телефону +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

Реклама

ECC Medical
Educational Event Coordinator

Реклама





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

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

Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1,2}, Л.В. Егшатын, к.м.н.², Ю.А. Шишкова, к.м.н.¹

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

Для цитирования: Мкртумян А.М., Егшатын Л.В., Шишкова Ю.А. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 12. С. 56–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-12-56-66

Триумфом науки можно считать увеличение продолжительности жизни. Однако старение населения несет с собой множество новых вызовов. Так, следствием естественного процесса старения является снижение уровня половых гормонов. В настоящее время доказана роль дефицита половых гормонов в развитии абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, которые в свою очередь признаны патогенетическими составляющими сахарного диабета 2 типа. В статье представлены данные о влиянии дефицита андрогенов на риск возникновения ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: тестостерон, андрогенный дефицит, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет

Эпидемиология

Согласно результатам первого крупномасштабного исследования MMAS (2000 г.), уровень общего тестостерона в крови у мужчин начинает снижаться в 30–35 лет на 0,8%, уровень свободного тестостерона и альбумин-связанного тестостерона – на 2,0% в год [1]. Одновременно с уменьшением концентрации тестостерона увеличивается уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), на 1,6% в год, что также приводит к снижению уровня свободного тестостерона. Эти данные позволили рассматривать ГСПС как маркер возрастного андрогенного дефицита у мужчин. В ходе исследования MMAS также установлено, что андрогенный дефицит встречается у 30% мужчин в возрасте 60 лет и 80% – в возрасте 80 лет. Согласно результатам другого исследования, частота выявления

сниженного уровня тестостерона составляет не менее 30% у мужчин в возрасте 40–79 лет [2].

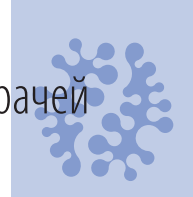
Распространенность андрогенного дефицита у российских мужчин оценена в условиях амбулаторной практики урологов и врачей смежных специальностей [3]. В данном эпидемиологическом исследовании при проведении скрининга установлено, что у каждого третьего мужчины независимо от возраста и характера первичной патологии имеют место клинико-лабораторные признаки андрогенного дефицита. Эти данные подтверждаются результатами российского эпидемиологического исследования распространенности дефицита тестостерона у мужчин с сахарным диабетом (СД), проведенного по инициативе Российской ассоциации эндокринологов в 2017–2019 гг. Так, встречаемость гипогонадизма у мужчин с СД 2 типа составила 32,7% [4].

Высокая распространенность андрогенного дефицита в общей популяции мужчин среднего и пожилого возраста, а также частое сочетание с метаболической патологией заставляют задуматься о его роли в возникновении метаболических нарушений, необходимости своевременной диагностики и коррекции.

Андрогенный дефицит и сахарный диабет 2 типа

В исследовании MMAS (2006 г.) показано, что в течение последних 20 лет в мужской популяции активно прогрессирует тенденция к снижению концентрации тестостерона [5]. Уменьшение уровня тестостерона достоверно связано с возрастом. Частота развития метаболического синдрома при гипогонадизме, особенно у пациентов среднего возраста, повышается. Дефицит тестостерона приводит к стимуляции роста висцеральных адипоцитов и, как следствие, ожирению. В свою очередь ожирение, декомпенсированный и длительно протекающий СД 2 типа могут ухудшить тяжесть дефицита андрогенов (рис. 1).

В исследовании, проведенном С.А. Allan и соавт. (2007 г.), установлена обратная связь между окружностью талии (показатель висцерального ожирения) и уровнем тестостерона во всех возрастных группах [6]. D.G. Goulis и соавт. (2008 г.) установили, что при избыточном весе страдает тестикулярная функция, что проявляется уменьшением уровня



общего тестостерона и ГСПС [7]. Известно, что жировая ткань является эндокринным органом [8]. Ее ароматаза способствует превращению тестостерона и андростендиона в эстрогены – эстрон и эстрадиол. Повышенное количество эстрогенов приводит к подавлению секреции гонадотропин-рилизинг и лютеинизирующего гормонов, что также ведет к снижению уровня тестостерона. Аналогичные данные получены при анализе метаболических нарушений и репродуктивной функции у мужчин [9].

По мнению некоторых исследователей, андрогены могут влиять на метаболизм глюкозы и развитие инсулинорезистентности независимо от наличия избыточной массы тела и ожирения. Под действием 5-альфа-редуктазы тестостерон метаболизируется до 5-альфа-дигидротестостерона и 17-бета-эстрадиола. Последний метаболит влияет на усиление синтеза соматотропного гормона и развитие нарушения толерантности тканей к глюкозе с повышением уровня инсулина и формированием инсулинорезистентности [10].

Согласно данным Р.М. Маh и соавт. (2010 г.), снижение уровня тестостерона повышает риск возникновения инсулинорезистентности и, следовательно, СД 2 типа [9]. R. Defay и соавт. в ходе исследования CALDIA (1998 г.) также установили, что наличие СД 2 типа у мужчин ассоциируется с более низким уровнем тестостерона [11]. В исследовании CALDIA было включено 186 пациентов – 77 меланезийцев и 16 европейцев, которых разделили на группы исследования и контроля. Каждая из групп также включала по 104 женщины меланезийской расы, 69 из них находились в предменопаузальном периоде и 35 – в постменопаузальном. В обеих этнических группах наличие СД 2 типа было связано с более низкими уровнями тестостерона, но между европейцами различия оказались более выраженными. Уровень тестостерона отрицательно коррелировал с индексом массы тела ($r = -0,35$, $p < 0,01$) и уров-

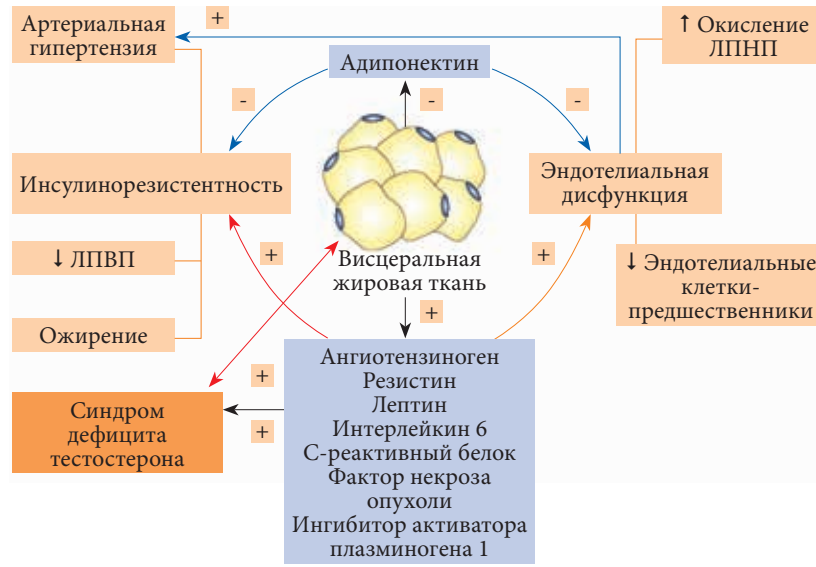


Рис. 1. Связь между висцеральной жировой тканью, инсулинорезистентностью, дефицитом тестостерона и состоянием стенок сосудов

нем инсулина натошак ($r = -0,37$, $p < 0,001$) только у меланезийцев. У меланезийских женщин с СД 2 типа уровень ГСПС был более низким ($p < 0,001$). Средний уровень ГСПС не был связан со статусом менопаузы [11].

Распространенность сексуальных дисфункций при метаболическом синдроме изучали G. Corona и соавт. (2009 г.) [12]. Из 236 пациентов 96,5% жаловались на эректильную дисфункцию, 39,6% – на снижение полового влечения. Ученые выявили, что концентрация общего тестостерона уменьшалась по мере увеличения числа компонентов метаболического синдрома (рис. 2) [12].

Влияние уровня тестостерона на риск развития СД 2 типа у мужчин от 40 до 70 лет с десятилетним интервалом оценивалось в исследовании MMAS (2000 г.) [1]. Низкие уровни тестостерона и ГСПС были предикторами развития как инсулинорезистентности, так и СД 2 типа. При снижении уровня свободного тестостерона на одно стандартное отклонение (4 нг/дл) риск развития СД 2 типа составлял 1,58, уровня ГСПС на одно стандартное отклонение (16 нмоль/л) – 1,89. Эти данные позволили предположить, что дефицит андрогенов является независимым фактором риска возникновения СД 2 типа.

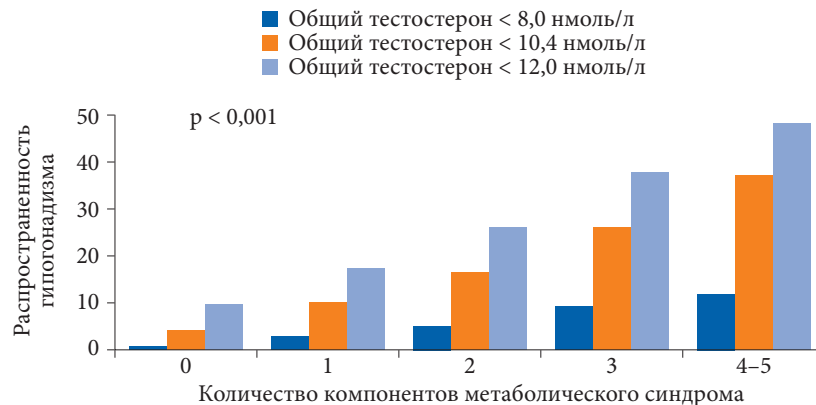


Рис. 2. Распространенность гипогонадизма по мере увеличения числа компонентов метаболического синдрома



В исследовании TELECOM, проведенном D. Simon и соавт. (1997 г.), при обследовании 1292 пациентов выявлено, что у мужчин с низким уровнем общего тестостерона по сравнению с лицами с нормальными его значениями значительно более высокие значения индекса массы тела ($p < 0,01$), соотношения окружности талии к окружности бедер ($p < 0,001$), систолического артериального давления ($p < 0,05$), глюкозы плазмы натощак и через два часа после нагрузки глюкозой ($p < 0,04$ и $p < 0,02$ соответственно), триглицеридов ($p < 0,001$), общего холестерина ($p < 0,04$), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($p < 0,01$), аполипопротеина В ($p < 0,01$), инсулина натощак и через два часа после нагрузки глюкозой ($p < 0,0001$), а также более низкие показатели липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($p < 0,01$) и аполипопротеина А1 ($p < 0,05$) [13]. После поправки на индекс массы тела и соотношение «окружность талии/окружность бедер» концентрация инсулина натощак и через два часа после нагрузки, уровень триглицеридов также достоверно различались между группами ($p < 0,04$, $p < 0,001$ и $p < 0,03$ соответственно). ГСПС достоверно был снижен в группе пациентов с низким уровнем тестостерона ($p < 0,0001$), однако значения биодоступного тестостерона в группах существенно не различались. В этом исследовании «случай – контроль» получены дополнительные и более убедительные доказательства отрицательной связи между уровнем тестостерона и плазменным инсулином у мужчин.

Помимо нарушения углеводного обмена дефицит андрогенов влияет на липидный обмен и приводит к нежелательному повышению интенсивности перекисного окисления липидов под действием их свободнорадикального окисления [14]. Приведенные выше закономерности в ряде работ подвергаются сомнению. Например, в исследовании R.Y. Chen и соавт. (2006 г.) показано, что уровень тестостерона продолжает снижаться даже у здоровых мужчин в возрасте 80 лет и старше [15]. Несмотря на более низкий уровень общего тестостерона у мужчин с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом по сравнению со здоровыми мужчинами и наличие отрицательной связи между его уровнем и окружностью талии, а также уровнем ЛПНП, влияние низких показателей тестостерона на риск развития СД 2 типа не доказано. Ученые предположили, что андрогенный дефицит является следствием, а не причиной метаболического синдрома. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований, однако нельзя отрицать тот факт, что дефицит андрогенов и висцеральное ожирение, нарушение углеводного обмена – взаимотяготяющие состояния.

Коррекция андрогенного дефицита

Не вызывает сомнений, что основой коррекции гипогонадизма, развившегося на фоне инсулинорезистентности (ожирения и СД 2 типа, метаболического синдрома), должно быть снижение массы

тела. Известно, что концентрация тестостерона отрицательно коррелирует с индексом массы тела и инсулинорезистентностью [16]. Результаты долгосрочного наблюдения в исследовании EMAS ($n = 2395$) свидетельствуют, что увеличение или уменьшение массы тела имеет четкую обратную связь с концентрацией тестостерона (рис. 3) [17]. Снижение веса с помощью диеты, физической активности, фармакотерапии или бариатрической хирургии способствует не только повышению общего и свободного тестостерона, но и преодолению функционального гипогонадизма, ассоциированного с ожирением [17–19]. Однако необходима потеря веса хотя бы на 10% от исходного. Важно отметить, что модификация образа жизни приводит к менее значимому снижению массы тела и повышению концентрации тестостерона. В то же время любое вмешательство второй линии, будь то фармакотерапия или бариатрическая хирургия, всегда должно быть дополнением к диетотерапии и физической активности [18]. Влияние диетотерапии, физических нагрузок, заместительной терапии тестостероном на снижение массы тела и коррекцию гипогонадизма оценили V.A. Giagulli и соавт. (2019 г.) [20]. Некоторые положения их работы наряду с результатами исследований других ученых представлены ниже.

Диетотерапия

В ряде исследований, доступных к настоящему времени, доказана эффективность низ-

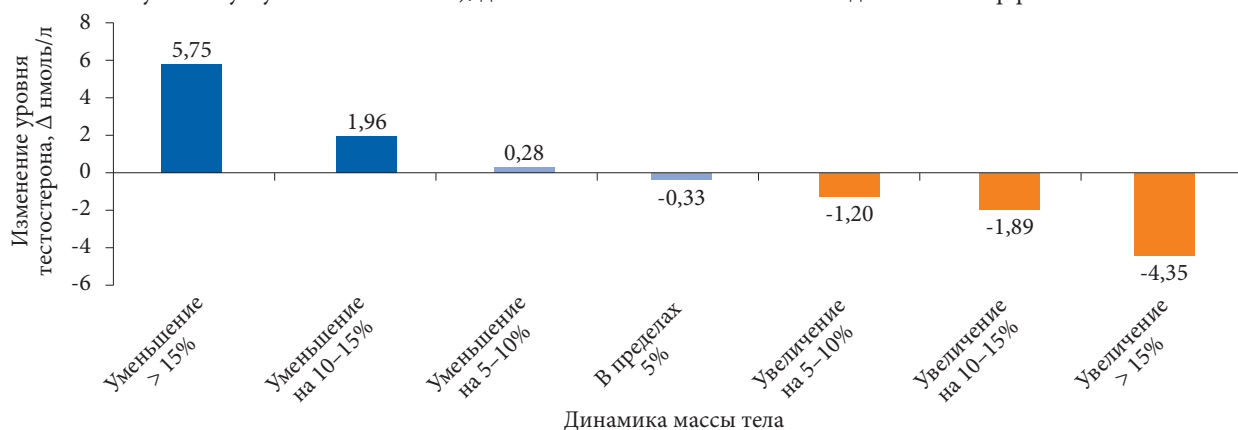


Рис. 3. Изменение концентрации тестостерона в зависимости от массы тела



кокалорийных и очень низкокалорийных диет в повышении концентрации общего и свободного тестостерона, ГСПС, снижении инсулинорезистентности, общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, маркеров воспаления (С-реактивного белка, интерлейкина 6), улучшении таких показателей, как инсулин, лептин, ЛПВП, функции эндотелия. Снижение инсулинорезистентности статистически более значимо было связано с уровнем тестостерона [20–24]. В недавнем метаанализе, объединившем результаты 22 исследований, в которых оценивалась эффективность лечения функционального гипогонадизма, за исключением терапии тестостероном, было показано, что потеря 5 кг веса обуславливает повышение уровня тестостерона на 1 нмоль/л [25]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости диетотерапии как первой линии лечения функционального гипогонадизма, развившегося на фоне ожирения и инсулинорезистентности. В то же время важно подчеркнуть, что варианты диет, представленные в этих исследованиях, были со значительным ограничением калорий (до 600–900 ккал/сут). В одном из них даже использовалась программа голодания, дополняемая 320 ккал/сут. Это практически невыполнимо в реальной клинической практике.

Физическая активность в сочетании с диетотерапией

Для уменьшения избыточной массы тела и ассоциированных с ней метаболических нарушений также важно увеличение расхода энергии.

В исследовании Н. Kumagai и соавт. (2018 г.) оценивалось изолированное влияние аэробной физической нагрузки разной интенсивности (легкой, умеренной и высокой) на уровень тестостерона у 28 мужчин с избыточной массой тела или ожирением, а также у 16 мужчин без избыточного веса [26]. Средний возраст пациентов составил $50,0 \pm 1,2$ года. После

12 недель регулярных физических нагрузок уровень общего и свободного тестостерона значительно возрос у мужчин с ожирением ($p < 0,01$). При этом именно высокая физическая нагрузка ассоциировалась с увеличением уровня общего тестостерона ($\beta = 0,47$, $p = 0,011$) [20, 26]. Указанный эффект недостижим у ослабленных мужчин более старшего возраста. У мужчин с ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м²) старше 65 лет с низкими показателями физического функционирования после 12 месяцев снижения веса (примерно на 10% от исходного) не было зафиксировано достоверно значимого улучшения показателей как общего, так и свободного тестостерона [20, 27]. Положительный эффект сочетания средиземноморской диеты с физической нагрузкой на гормональный профиль у мужчин с ожирением отмечен в исследовании А. de Lorenzo и соавт. (2018 г.) [28]. Средиземноморская диета предполагает повышенное потребление свежих овощей и фруктов, оливкового масла холодного отжима, белков в составе овощей, бобовых и рыбы. В данном исследовании диета предполагала снижение калорийности пищи на 170–250 ккал/сут (относительно величины основного обмена), получение белков из расчета 1,5 г/кг идеальной массы тела. Суточная калорийность в макронутриентах распределялась следующим образом: углеводы – 45–50%, белки – 20–25%, жиры – 30% (насыщенные – 7%, полиненасыщенные жирные кислоты – 10–20%, мононенасыщенные – 10–20%, холестерин – менее 1 мг/сут). Потребление пищевых волокон составляло 25–30 г/сут, соли – менее 5 г/сут. Прием алкоголя не разрешался. Предписывалась также физическая нагрузка длительностью 150 мин/нед в умеренном режиме (50–70% от максимальной частоты сердечных сокращений) и/или 90 мин/нед в интенсивном режиме (более 70% от максимальной частоты сердечных сокращений). Физические упражнения

было рекомендовано выполнять как минимум три раза в неделю. Через три месяца параллельно со снижением жировой массы зафиксировано возрастание концентрации общего тестостерона ($p = 0,002$) [20, 28].

Исследование DPP, длившееся с 1996 по 1999 г., стало одним из крупнейших, в котором оценивался эффект снижения веса на уровень тестостерона. В него было включено 886 мужчин. Средний возраст – 52 года, средний индекс массы тела – 32 кг/м². Участники исследования были рандомизированы на три группы. В первой группе получали плацебо дважды в день ($n = 278$), во второй – метформин 850 мг два раза в день ($n = 315$), в третьей – модифицировали образ жизни ($n = 293$). Через 12 месяцев масса тела уменьшилась на 0,12, 2,73 и 7,87 кг соответственно. Уровень общего тестостерона увеличился только в последней группе – на 1,15 нмоль/л [20].

Как уже упоминалось ранее, мероприятия по изменению образа жизни должны лежать в основе лечения функционального гипогонадизма, ассоциированного с инсулинорезистентностью. Однако далеко не всегда пациенты способны длительно соблюдать предписания по диетотерапии и режиму физической активности. У мужчин старшего возраста снижение веса может сопровождаться потерей мышечной массы и минеральной плотности костной ткани, что будет дополнительным основанием для уменьшения физической нагрузки. Кроме того, как отмечалось ранее, на фоне модификации образа жизни и снижения массы тела показатели тестостерона могут не достичь нормальных значений.

Заместительная терапия тестостероном

Может ли заместительная терапия тестостероном усилить эффект мероприятий по модификации образа жизни и предотвратить потерю мышечной массы, связанной с диетотерапией?



Исследования последних лет свидетельствуют, что применение препаратов тестостерона способствует улучшению состава тела (снижению жировой и набору тощей массы), повышению чувствительности тканей к инсулину. Важно отметить, что уменьшение веса на фоне ограничения калорийности питания обуславливает снижение как жировой, так и тощей массы. При сочетании низкокалорийной диеты с терапией тестостероном масса тела снижается только за счет потери жировой массы [20, 29].

Таким образом, тестостерон играет ключевую роль в регуляции энергообмена, липогенеза, метаболизма углеводов и жиров, а также в поддержании азотистого баланса организма [30].

Положительный эффект терапии тестостероном на состав тела отмечается у гипогонадных мужчин старшего возраста с и без других метаболических нарушений.

В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном K.L. Hildreth и соавт. (2013 г.), оценивался эффект тестостерона (в виде трансдермального геля) по сравнению с плацебо у мужчин с низким пограничным уровнем тестостерона. В течение 12 месяцев помимо данного лечения в одной группе проводились физические тренировки. Сочетание применения тестостерона с физической активностью способствовало статистически значимому улучшению показателей жировой ($p = 0,03$) и тощей ($p = 0,01$) массы по сравнению с плацебо. В группе нетренировавшихся мужчин также фиксировалось достоверное улучшение показателей жировой ($p = 0,005$) и тощей ($p = 0,03$) массы по сравнению с группой плацебо. Кроме того, у них наблюдалось повышение силы верхней части тела ($p = 0,03$) [31].

Аналогичные результаты получены в популяции гипогонадных мужчин с СД 2 типа и метаболическим синдромом. Так, в работе S. Dhindsa и соавт. (2016 г.) показано, что у мужчин, получавших терапию тестостероном (внутримышечно) в течение шести месяцев,

масса тела не уменьшилась, однако потеря подкожного жира составила примерно 3 кг, набор тощей массы – примерно 3 кг ($p < 0,01$). При этом содержание висцерального жира не изменилось [32].

Метаболические показатели также важны при оценке влияния терапии тестостероном. Исследования последних лет убедительно доказывают, что использование препаратов тестостерона улучшает некоторые параметры.

Связь между снижением чувствительности тканей к инсулину, риском развития СД 2 типа и андрогенным дефицитом подтверждена в исследовании MRFIT [33]. Установлено, что более высокий уровень тестостерона и ГСПС у пожилых мужчин ассоциируется с более высокой чувствительностью тканей к инсулину и снижением риска развития метаболического синдрома независимо от уровня инсулина и состава тела. Следовательно, андрогены могут предупреждать риск развития или ухудшения показателей метаболического синдрома. Как эндогенный, так и экзогенный тестостерон снижает количество висцерального жира, влияя на специфичные рецепторы андрогенов в адипоцитах и стимулируя аденилатциклазу, протеинкиназу А и гормонспецифическую липазу, в результате потенцируется липолиз и снижается количество жира в адипоцитах [34].

В исследовании E.T. Schroeder и соавт. (2004 г.) у мужчин с избыточным весом и низким уровнем тестостерона андрогенная терапия в течение 12 недель способствовала улучшению некоторых параметров метаболического синдрома [35]. В частности, выявлено значительное и долговременное уменьшение региональной абдоминальной и периферической жировой ткани, а также увеличение чувствительности тканей к инсулину.

Положительный эффект экзогенных андрогенов у мужчин с СД 2 типа и возрастным андрогенным дефицитом продемонстрирован в исследовании M.A. Voyanov и соавт. (2003 г.) [36]. Так, терапия андрогенами приводила к достоверному снижению уровня глики-

рованного гемоглобина (HbA1c) с 10,40 до 8,60%, веса на 2,66%, соотношения «окружность талии/окружность бедер» на 3,96% и количества висцеральной жировой ткани на 5,65%.

В начале 90-х гг. в работах P. Marin и соавт. указывалось на улучшение чувствительности тканей к инсулину, которая оценивалась с помощью эугликемического клэмп-теста, у пациентов с ожирением без СД на фоне терапии тестостероном в пероральной и трансдермальной формах [37–39]. Эти данные были подтверждены в более поздних исследованиях у пациентов с СД 2 типа, получавших трансдермальный гель тестостерона [32, 40]. Однако данные о влиянии терапии тестостероном на показатели углеводного обмена у мужчин с СД 2 типа противоречивы.

D. Кароог и соавт. (2006 г.) отметили положительное влияние терапии тестостероном по сравнению с приемом плацебо на показатели HbA1c и гликемии натощак [41]. В другом исследовании у пациентов с впервые выявленным СД, получавших терапию тестостероном в трансдермальной форме, через год наблюдалось снижение уровня HbA1c с 7,5 до 6,3%. Тестостерон был дополнением к диете и физическим нагрузкам. Сахароснижающие препараты больные не получали [42]. В многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании TIMES оценивались эффекты заместительной терапии тестостероном в виде трансдермального геля на инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые факторы риска и другие симптомы у мужчин с гипогонадизмом и СД 2 типа и/или метаболическим синдромом. В исследовании приняло участие 220 больных. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. На фоне лечения показатель HOMA-IR уменьшился на 15,2% через шесть месяцев ($p = 0,018$), на 16,4% через 12 месяцев ($p = 0,006$). Анализ данных подгруппы пациентов с СД 2 типа показал, что через девять меся-



цев уровень HbA1c в ней значимо снизился по сравнению с группой плацебо. В группе плацебо значения HbA1c, наоборот, повысились. Средняя разница по HbA1c составила 0,446% ($p = 0,035$), что дало суммарную разницу 20,58% ($p = 0,005$). Данный тренд сохранялся через 12 месяцев с разницей 20,49% ($p = 0,066$). Между группами не наблюдалось значимых различий по частоте развития нежелательных явлений, большинство из них были легкими или умеренными [40].

Влияние заместительной терапии тестостероном на гликемический контроль изучалось в нескольких метаанализах. В частности, метаанализ X. Cai и соавт. (2014 г.), в который были включены только рандомизированные контролируемые исследования [43], показал, что было проведено только пять исследований по оценке метаболизма глюкозы, содержания липидов и жировой ткани. Общее количество их участников – 351, средняя продолжительность наблюдения – 6,5 месяца. Применение тестостерона способствовало снижению концентрации глюкозы натощак (средняя разница составила -1,10 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -1,88– -0,31), инсулина натощак (-2,73 (95% ДИ -3,62– -1,84)), HbA1c (-0,87 (95% ДИ -1,32– -0,42)) и триглицеридов (-0,35 (95% ДИ -0,62– -0,07)). В отношении других исходов значимых различий между группами тестостерона и контрольными группами не наблюдалось.

В метаанализ, проведенный G. Sogona и соавт. (2016 г.), были включены 59 рандомизированных контролируемых клинических исследований с общим числом пациентов на заместительной терапии тестостероном 3029 и 2049 в группе контроля [44]. На фоне заместительной терапии тестостероном значимо снизились масса тела, окружность талии и индекс массы тела. Такое лечение ассоциировалось со значительным уменьшением жировой массы, увеличением тощей массы и значимым снижением гликемии натощак. Ее влияние на гликемический

контроль было более выраженным у более молодых пациентов.

В ряде других исследований не отмечено воздействие терапии тестостероном на показатели углеводного обмена [32, 45, 46]. Отсутствие эффекта на гликемический контроль и другие метаболические показатели может быть связано с методологическими погрешностями и особенностями этих исследований (маленькая выборка, небольшая длительность лечения, разные исходные показатели гликемии натощак в сравниваемых группах), а также с особенностями популяции пациентов, в частности низким, близким к нормальному уровнем исходного HbA1c. На показатели HbA1c на фоне терапии тестостероном могло повлиять увеличение эритропоэза независимо от колебаний гликемии. Поэтому нужны дальнейшие исследования с тщательным сбором данных.

В настоящее время целью заместительной терапии является поддержание уровня сывороточного тестостерона в пределах нормы [47]. Согласно рекомендациям экспертов Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU), а также Эндокринологического общества США, необходимо восстановить уровень тестостерона до средненормальных значений [48, 49]. Эксперты Американской ассоциации клинических эндокринологов целевым уровнем тестостерона при проведении заместительной терапии считают 9,7–27,8 нмоль/л [50], Американской урологической ассоциации – 15,6–20,8 нмоль/л [51].

Таким образом, целью заместительной терапии тестостероном является улучшение клинических симптомов и достижение уровня тестостерона, соответствующего средненормальным значениям у здоровых молодых мужчин (14,0–17,5 нмоль/л) [49].

Согласно последним зарубежным и отечественным клиническим рекомендациям, оценка уровня общего тестостерона показана всем мужчинам с ожирением, метаболическим синдромом и СД. Ги-

погонизм диагностируется при наличии клинических симптомов, ассоциированных с дефицитом андрогенов, и выявлении стойкого снижения уровня тестостерона (при двукратном определении). В перечень минимальных обследований также входит определение пролактина, лютеинизирующего гормона и тиреотропного гормона. Пороговым значением тестостерона, позволяющим разграничить нормальное состояние и потенциальный дефицит, следует считать 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови. При уровне общего тестостерона от 8 до 12 нмоль/л целесообразно определить уровень ГСПС с последующим расчетом уровня свободного тестостерона. Калькулятор опубликован на сайте Международного общества по изучению вопросов старения мужчин (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). По данным большинства исследователей, нижняя граница нормы составляет 243 пмоль/л (0,243 нг/дл) [47–49].

При выборе метода лечения следует учитывать возраст больного и его планы в отношении сохранения фертильности. Молодым пациентам с гипогонадизмом, развившимся на фоне ожирения, для которых актуально сохранение репродуктивной функции, назначение андрогенной терапии нежелательно, так как все препараты тестостерона подавляют сперматогенез. Когда необходимости в сохранении репродуктивной функции нет, рекомендуется заместительная терапия.

Противопоказаниями к терапии препаратами тестостерона являются [52]:

- рак предстательной железы;
- рак грудной железы у мужчин;
- необходимость репродуктивной реабилитации;
- гематокрит > 54%;
- тяжелая хроническая сердечная недостаточность четвертого класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

В динамике противопоказаний к терапии препаратами тестостерона в отношении предстательной



железы наблюдается тенденция к уменьшению ограничения таковой. В частности, в рекомендациях EAU абсолютным противопоказанием для назначения заместительной терапии тестостероном является активный местнораспространенный и метастатический рак простаты. В то же время указывается, что заместительная терапия не увеличивает риск развития рака предстательной железы, хотя необходимы дальнейшие проспективные исследования в этой области. Впервые в тексте рекомендаций обсуждается вопрос о том, что при наличии у мужчин симптомов патологии нижних мочевыводящих путей и/или аденомы предстательной железы скорее низкий, а не высокий уровень тестостерона оказывает негативное влияние на их течение. Относительные противопоказания при значениях ППС > 19 связаны с исключением данной категории больных из проводившихся ранее клинических исследований [48].

В настоящее время для заместительной терапии применяются препараты тестостерона для инъекционного и трансдермального введения, различающиеся фармакокинетическими показателями. Решение о выборе конкретного препарата принимает врач совместно с пациентом.

Препараты эфиров тестостерона для инъекционного введения используют уже несколько десятилетий. Однако после внутримышечного введения часто возникает резкое и супрафизиологическое повышение концентрации тестостерона в крови

в первые несколько дней после инъекции. В последние дни интервала между дозами уровень гормона уменьшается за границы нормы. Указанные колебания концентраций тестостерона могут отражаться на настроении, либидо и работоспособности пациентов. Пролонгированное действие инъекционных препаратов становится серьезным фактором риска в случае патологического повышения гематокрита и связанного с ним нарушения свертываемости крови. Эритроцитоз чаще отмечается на фоне применения инъекционных форм тестостерона по сравнению с использованием трансдермальных форм. Данный факт может объясняться достижением более высоких плазменных концентраций при инъекционном введении [53]. Кроме того, указанные препараты представляют собой масляный раствор в объеме нескольких миллилитров, что может вызывать боль в месте инъекции [54, 55].

Повышение уровня тестостерона до физиологических значений и его значительные колебания (даже в рамках физиологических значений) могут не ощущаться пациентами, однако это не умаляет значения объективных биохимических процессов и отдаленных малоизученных последствий таковых, особенно при длительной терапии. Патологическое повышение гематокрита отмечалось у 43,8% пациентов, получавших инъекции эфиров тестостерона [56]. Превышение показателей гематокрита более чем на 54% является основанием

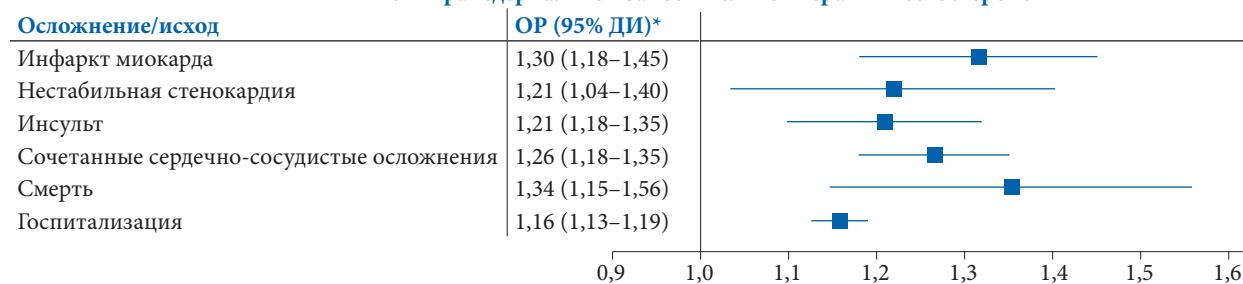
для прекращения заместительной терапии тестостероном до их нормализации.

При сравнении безопасности лекарственных форм тестостерона почти у полумиллиона пациентов (36% использовали инъекции, 9% – пластырь и 55% – гели) установлено, что инъекционные формы тестостерона характеризуются более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и инсульта), более высокой частотой госпитализаций и смертей по сравнению с гелевыми формами (рис. 4) [57, 58].

Во многих руководствах, в том числе российских [47] и европейских [48], начинать андрогензаместительную терапию рекомендовано с препаратов короткого действия. Это позволяет быстро прекратить лечение в случае возникновения любых нежелательных явлений.

К препаратам короткого действия относится 1%-ный гель тестостерона (Андрогель®). Он обеспечивает равновесную концентрацию тестостерона без супрафизиологических колебаний. Трансдермальная форма представляет собой 1%-ный спиртовой гель тестостерона в индивидуальных саше. В каждом саше содержится 50 мг действующего вещества. Ежедневное нанесение по 50–100 мг геля позволяет увеличить концентрацию тестостерона до среднормальной [59]. Около 25% пациентов требуется более 50 мг геля для достижения целевого уровня тестостерона в крови.

Риски трансдермальной заместительной терапии тестостероном



* ОР > 1 – риск инъекций тестостерона превышает риск использования геля, ОР = 1 – риск инъекций тестостерона равен риску использования геля.

Примечание. ОР – отношение рисков.

Рис. 4. Сравнение безопасности лекарственных форм тестостерона



Андрогель®

тестостерон 50 мг

Контролируемая терапия дефицита тестостерона



АНДРОГЕЛЬ®. Краткая инструкция по медицинскому применению

Лекарственная форма: гель для наружного применения. **Активное вещество:** Тестостерон 50 мг. **Показания:** Заместительная терапия при недостаточности эндогенного тестостерона. **Противопоказания:** карцинома грудной железы, рак предстательной железы или подозрение на их наличие; при имеющейся гиперчувствительности к тестостерону или к другим компонентам препарата. Опыт применения препарата Андрогель® у женщин и детей отсутствует. **Способ применения и дозы:** рекомендованная доза составляет 5 г геля (т.е. 50 мг тестостерона), применяемого 1 раз в день. Гель наносится на чистую, сухую, неповрежденную кожу плеч, надплечий и/или живота. **Регистрационное удостоверение:** № ЛС-000869. Полная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения АНДРОГЕЛЬ®

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

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Трансдермальный препарат тестостерона Андрогель® (50–100 мг) при нанесении на кожу воспроизводит циркадный ритм и поддерживает уровень тестостерона в пределах средних физиологических значений.

Абсорбция тестостерона через кожу варьируется от 9 до 14% в зависимости от нанесенной дозы. Далее тестостерон поступает в системный кровоток в относительно постоянных концентрациях в течение суток. Уровень тестостерона в сыворотке крови возрастает с первого часа применения препарата Андрогель® и достигает постоянного значения на второй день. Суточные колебания тестостерона имеют такую же амплитуду, как и при циркадных ритмах изменения содержания эндогенного тестостерона. При трансдермальном введении препарата отсутствуют супрафизиологические пики концентрации тестостерона в крови, обычно возникающие при инъекционном

способе применения. Применение 50 мг Андрогеля увеличивает концентрацию тестостерона в плазме в среднем на 2,5 нг/мл (8,7 нмоль/л).

После прекращения лечения уровень тестостерона начинает снижаться примерно через 24 часа после последнего нанесения геля. К исходному уровню он возвращается через 72–96 часов после нанесения последней дозы.

Заключение

Определение уровня тестостерона необходимо у всех пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и СД 2 типа. Андрогенодефицит у таких пациентов может развиваться постепенно без выраженных клинических симптомов. В данной популяции его распространенность варьируется от 25 до 33%. Патогенетические механизмы этого процесса продолжают изучаться.

Коррекция андрогенодефицита у мужчин с инсулинорезистент-

ностью должна включать модификацию образа жизни, а также заместительную терапию тестостероном при наличии показаний. Результаты исследований свидетельствуют, что заместительная терапия способствует повышению чувствительности тканей к инсулину, увеличению тощей массы, снижению маркеров воспаления и жировой массы. Во время терапии должны контролироваться гематологические показатели (эритроциты, гематокрит) и состояние простаты.

При выборе формы препарата необходимо руководствоваться данными об эффективности, безопасности и удобстве применения. С позиции безопасности при длительном применении инъекционные формы имеют ряд недостатков по сравнению с трансдермальными формами.

Удобство и безболезненность Андрогеля позволяют сохранить приверженность пациентов лечению в долгосрочной перспективе. 🌐

Литература

1. *Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O.* Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. № 4. P. 490–494.
2. *Traish A.M., Miner M.M., Morgentaler A., Zitzmann M.* Testosterone deficiency // *Am. J. Med.* 2011. Vol. 124. № 7. P. 578–587.
3. *Тюзинов И.А.* Результаты пилотного эпидемиологического исследования распространенности андрогенного дефицита у мужчин в амбулаторной практике урологов и врачей различных специальностей (Ярославское исследование) // *Андрология и генитальная хирургия.* 2013. № 3. С. 23–28.
4. *Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В.* Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом типа 2 // *Сахарный диабет.* 2019. Т. 22. № 6. С. 536–541.
5. *Kupelian V., Shabsigh R., Araujo A.B. et al.* Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol.* 2006. Vol. 176. № 1. P. 222–226.
6. *Allan C.A., Strauss B.J., McLachlan R.I.* Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men // *Int. J. Impot. Res.* 2007. Vol. 19. № 5. P. 448–457.
7. *Goullis D.G., Tarlatzis B.C.* Metabolic syndrome and reproduction: I. Testicular function // *Gynecol. Endocrinol.* 2008. Vol. 24. № 1. P. 33–39.
8. *Kershaw E.E., Flier J.S.* Adipose tissue as an endocrine organ // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 6. P. 2548–2556.
9. *Mah P.M., Wittert G.A.* Obesity and testicular function // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. Vol. 316. № 2. P. 180–186.
10. *Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al.* Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 6. P. 1995–2010.
11. *Defay R., Papoz L., Barry S. et al.* Hormonal status and NIDDM in the European and Melanesian populations of New Caledonia: a case-control study. The CALedonia DIAbetes Mellitus (CALDIA) Study Group // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998. Vol. 22. № 9. P. 927–934.
12. *Corona G., Mannucci E., Forti G., Maggi M.* Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases // *Int. J. Androl.* 2009. Vol. 32. № 6. P. 587–598.
13. *Simon D., Charles M.A., Nahoul K. et al.* Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. № 2. P. 682–685.
14. *De Maddalena C., Vodo S., Petroni A., Aloisi A.M.* Impact of testosterone on body fat composition // *J. Cell. Physiol.* 2012. Vol. 227. № 12. P. 3744–3748.



15. *Chen R.Y., Wittert G.A., Andrews G.R.* Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic status in older men // *Diabetes Obes. Metab.* 2006. Vol. 8. № 4. P. 429–435.
16. *Dhindsa S., Miller M.G., McWhirter C.L. et al.* Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 6. P. 1186–1192.
17. *Camacho E.M., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W. et al.* Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 168. № 3. P. 445–455.
18. *Grossmann M.* Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2018. Vol. 89. № 1. P. 11–21.
19. *Corona G., Rastrelli G., Monami M. et al.* Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 168. № 6. P. 829–843.
20. *Giagulli V.A., Castellana M., Murro I. et al.* The role of diet and weight loss in improving secondary hypogonadism in men with obesity with or without type 2 diabetes mellitus // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. № 12. P. E2975.
21. *Stanik S., Dornfeld L.P., Maxwell M.H. et al.* The effect of weight loss on reproductive hormones in obese men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981. Vol. 53. № 4. P. 828–832.
22. *Kaukua J., Pekkarinen T., Sane T., Mustajoki P.* Sex hormones and sexual function in obese men losing weight // *Obes. Res.* 2003. Vol. 11. № 6. P. 689–694.
23. *Khoo J., Piantadosi C., Duncan R. et al.* Comparing effects of a low-energy diet and a high-protein low-fat diet on sexual and endothelial function, urinary tract symptoms, and inflammation in obese diabetic men // *J. Sex. Med.* 2011. Vol. 8. № 10. P. 2868–2875.
24. *Niskanen L., Laaksonen D.E., Punnonen K. et al.* Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome // *Diabetes Obes. Metab.* 2004. Vol. 6. № 3. P. 208–215.
25. *Corona G., Rastrelli G., Morelli A. et al.* Treatment of functional hypogonadism besides pharmacological substitution // *World J. Mens Health.* 2019.
26. *Kumagai H., Yoshikawa T., Zempo-Miyaki A. et al.* Vigorous physical activity is associated with regular aerobic exercise-induced increased serum testosterone levels in overweight/obese men // *Horm. Metab. Res.* 2018. Vol. 50. № 1. P. 73–79.
27. *Armamento-Villareal R., Aguirre L.E., Qualls C., Villareal D.T.* Effect of lifestyle intervention on the hormonal profile of frail, obese older men // *J. Nutr. Health Aging.* 2016. Vol. 20. № 3. P. 334–340.
28. *De Lorenzo A., Noce A., Moriconi E. et al.* MOSH syndrome (Male Obesity Secondary Hypogonadism): clinical assessment and possible therapeutic approaches // *Nutrients.* 2018. Vol. 10. № 4. P. E474.
29. *Ng Tang Fui M., Prendergast L.A., Dupuis P. et al.* Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial // *BMC Med.* 2016. Vol. 14. № 1. P. 153.
30. *Traish A.M., Kypreos K.E.* Testosterone and cardiovascular disease: an old idea with modern clinical implications // *Atherosclerosis.* 2011. Vol. 214. № 2. P. 244–248.
31. *Hildreth K.L., Barry D.W., Moreau K.L. et al.* Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. № 5. P. 1891–1900.
32. *Dhindsa S., Ghanim H., Batra M. et al.* Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. № 1. P. 82–91.
33. *Muller M., Grobbee D.E., den Tonkelaar I. et al.* Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 5. P. 2618–2623.
34. *Björntorp P.* Fatty acids, hyperinsulinemia, and insulin resistance: which comes first? // *Curr. Opin. Lipidol.* 1994. Vol. 5. № 3. P. 166–174.
35. *Schroeder E.T., Zheng L., Ong M.D. et al.* Effects of androgen therapy on adipose tissue and metabolism in older men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 10. P. 4863–4872.
36. *Boyanov M.A., Boneva Z., Christov V.G.* Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency // *Aging Male.* 2003. Vol. 6. № 1. P. 1–7.
37. *Mårin P., Holmång S., Jönsson L. et al.* The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1992. Vol. 16. № 12. P. 991–997.
38. *Mårin P., Krotkiewski M., Björntorp P.* Androgen treatment of middle-aged, obese men: effects on metabolism, muscle and adipose tissues // *Eur. J. Med.* 1992. Vol. 1. № 6. P. 329–336.
39. *Mårin P., Holmång S., Gustafsson C. et al.* Androgen treatment of abdominally obese men // *Obes. Res.* 1993. Vol. 1. № 4. P. 245–251.
40. *Jones T.H., Arver S., Behre H.M. et al.* Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study) // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 4. P. 828–837.
41. *Kapoor D., Goodwin E., Channer K.S., Jones T.H.* Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 154. № 6. P. 899–906.



42. Heufelder A.E., Saad F, Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone // J. Androl. 2009. Vol. 30. № 6. P. 726–733.
43. Cai X., Tian Y., Wu T. et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Asian J. Androl. 2014. Vol. 16. № 1. P. 146–152.
44. Corona G., Giagulli V., Maseroli E. et al. Therapy of endocrine disease: testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study // Eur. J. Endocrinol. 2016. Vol. 174. № 3. P. R99–116.
45. Hackett G., Cole N., Bhartia M. et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11. № 3. P. 840–856.
46. Gianatti E.J., Dupuis P., Hoermann R. et al. Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 8. P. 2098–2107.
47. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом // Ожирение и метаболизм. 2017. Т. 14. № 4. С. 83–92.
48. <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health>.
49. Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R. et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 103. № 5. P. 1715–1744.
50. Petak S.M., Nankin H.R., Spark R.F. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients – 2002 update // Endocr. Pract. 2002. Vol. 8. № 6. P. 440–456
51. Mulhall J.P., Trost L.W., Brannigan R.E. et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline // J. Urol. 2018. Vol. 200. № 2. P. 423–432.
52. Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Парфенова Н.С., Савельева Л.В. Комплексный подход к лечению ожирения и метаболического синдрома у мужчин // Ожирение и метаболизм. 2009. Т. 6. № 4. С. 38–41.
53. Dobs A.S., Meikle A.W., Arver S. et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. № 10. P. 3469–3478.
54. Edelstein D., Sivanandy M., Shahani S., Basaria S. The latest options and future agents for treating male hypogonadism // Expert Opin. Pharmacother. 2007. Vol. 8. № 17. P. 2991–3008.
55. Wang C., Harnett M., Dobs A.S., Swerdloff R.S. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial // J. Androl. 2010. Vol. 31. № 5. P. 457–465.
56. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. № 6. P. 2536–2559.
57. Layton J.B., Meier C.R., Sharpless J.L. et al. Comparative safety of testosterone dosage forms // JAMA Intern. Med. 2015. Vol. 175. № 7. P. 1187–1196.
58. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Эволюция тестостеронзаместительной терапии. Новые формы – новые возможности // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 2 (19). С. 55–65.
59. Wang C., Berman N., Longstreth J.A. et al. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a General Clinical Research Center Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 3. P. 964–969.

Effect of Androgen Deficiency on the Condition of Carbohydrate Metabolism in Men

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}, L.V. Yegshatyan, PhD², Yu.A. Shishkova, PhD¹

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

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

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

The increase in life expectancy can be considered as the triumph of science. However, the population aging brings with it many new challenges. Thus, the natural aging process results in a decrease in the level of sex hormones. Currently, it is proved the role of sex hormone deficiency in the development of abdominal obesity, insulin resistance, hyperinsulinemia, which in turn are recognized as pathogenetic components of type 2 diabetes. The article presents data on the impact of androgen deficiency on the risk of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes.

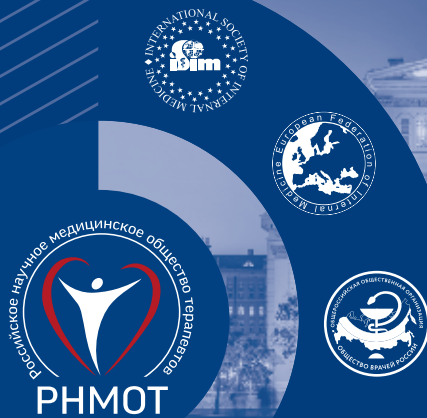
Key words: testosterone, androgen deficiency, obesity, insulin resistance, diabetes mellitus

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, 30/1, стр. 2,
телефон +7 (495) 518-26-70,
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС



¹ Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы

² Городская больница г. Московский Департамента здравоохранения г. Москвы

Комбинированная инъекционная терапия как опция интенсификации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

М.Б. Анциферов, д.м.н., проф.¹, О.М. Котешкова, к.м.н.¹,
Н.А. Демидов, к.м.н.²

Адрес для переписки: Ольга Михайловна Котешкова, koala58@mail.ru

Для цитирования: Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Демидов Н.А. Комбинированная инъекционная терапия как опция интенсификации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 12. С. 68–73. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-12-68-73

Прогрессирующий характер течения сахарного диабета (СД) 2 типа со временем обуславливает необходимость назначения базального инсулина. Однако это не всегда приводит к достижению целей гликемического контроля. Установлено, что только 30% пациентов достигают их через шесть месяцев после инициации инсулинотерапии.

Применение базального инсулина при правильной титрации дозы позволяет достичь целевой гликемии натощак, но практически не оказывает влияния на постпрандиальную гликемию. Для коррекции постпрандиальной гипергликемии требуется интенсификация лечения. В этой связи представляется перспективным использование фиксированных комбинаций базального инсулина и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). Фиксированные комбинации базального инсулина и арГПП-1 можно рассматривать в качестве опции как для старта инсулинотерапии, так и для ее интенсификации, поскольку арГПП-1 позволяют снизить постпрандиальную экскурсию глюкозы, сдержать увеличение массы тела, минимизировать количество инъекций и уменьшить риск гипогликемии.

В настоящее время в мире доступны две фиксированные комбинации базального инсулина и арГПП-1: «инсулин гларгин + ликсисенатид» и «инсулин деглудек + лираглутид». За счет комплементарного механизма действия они влияют на 7 из 11 патофизиологических дефектов, приводящих к развитию СД 2 типа. Простая схема назначения и титрации дозы обеспечивает приверженность пациентов лечению.

В статье представлены данные исследований эффективности и безопасности фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида, подтверждающие преимущество последней перед применением каждого ее компонента в отдельности, сравнительного исследования эффективности фиксированных комбинаций «инсулин гларгин + ликсисенатид» и «инсулин деглудек + лираглутид». Приводится клинический случай успешного использования комбинации «инсулин гларгин + ликсисенатид» у пациентки с СД 2 типа.

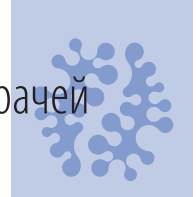
Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, фиксированные комбинации базального инсулина и агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, гликемия

Введение

В 2019 г. количество больных сахарным диабетом (СД) в мире достигло 463 млн, преимущественно за счет пациентов с СД 2 типа [1]. Согласно результатам крупномасштабного эпидемиологического исследования NATION, в Российской Федерации распространенность СД 2 типа составляет 5,4% [2]. С учетом количества населения в возрасте от 20 до 79 лет это более 6 млн [2].

Сложность механизма развития СД 2 типа предопределяет основные цели лечения. Таковыми являются обеспечение оптимального контроля показателей углеводного и липидного обмена, снижение риска развития гипогликемических состояний, предупреждение или замедление прогрессирования поздних осложнений.

Естественное течение заболевания, связанное с прогрессирующим снижением массы β -клеток поджелудочной железы, со временем затрудняет поддержание целевых параметров глюкозы в крови и гликированного гемоглобина (HbA1c) с помощью пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Менее 50% пациентов могут поддерживать адекватный контроль гликемии на монотерапии ПССП через три года после манифестации диабета. Через девять лет только 25% достигают целей терапии [3]. Этим объясняется необходимость интенсификации лечения – за счет увеличения либо



дозы препарата, либо количества препаратов (двух или трех) [4]. Считается, что при недостижении целевой гликемии на фоне применения двух ПССП показана инициация терапии инсулином или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), но не добавление третьего перорального препарата [5]. В то же время включение инсулина в состав комбинированной терапии ПССП усложняет схему лечения и снижает качество жизни больных. Речь, в частности, идет о необходимости правильной титрации дозы, повышении риска развития симптоматических и бессимптомных гипогликемий, отеков, увеличения массы тела. Повторные гипогликемии ассоциируются с развитием микро- и макрососудистых осложнений, тяжелые гипогликемии – с высоким риском развития сосудистых катастроф [6]. Поэтому внедрение в клиническую практику эффективных и безопасных инновационных препаратов с минимальным риском развития гипогликемических состояний и дополнительными эффектами приобретает особую значимость.

Общая стратегия лечения сахарного диабета 2 типа

В настоящее время выработана общая стратегия лечения СД 2 типа – консенсус Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета 2019 г. [7]. Аналогичный документ разработан и в России.

Согласно национальным алгоритмам, стратификация лечебной тактики осуществляется в зависимости от того, насколько уровень HbA1c превышает целевой. Эффективность терапии оценивается по соответствию достигнутого уровня HbA1c целевому. При необходимости проводится интенсификация терапии.

В рутинной клинической практике препаратом первой линии считается метформин [8].

Интенсификация терапии или же ее инициация при высоких показателях гликемии чаще всего осуществляется за счет добавления других ПССП (комбинация двух-трех препаратов) и препаратов инсулина.

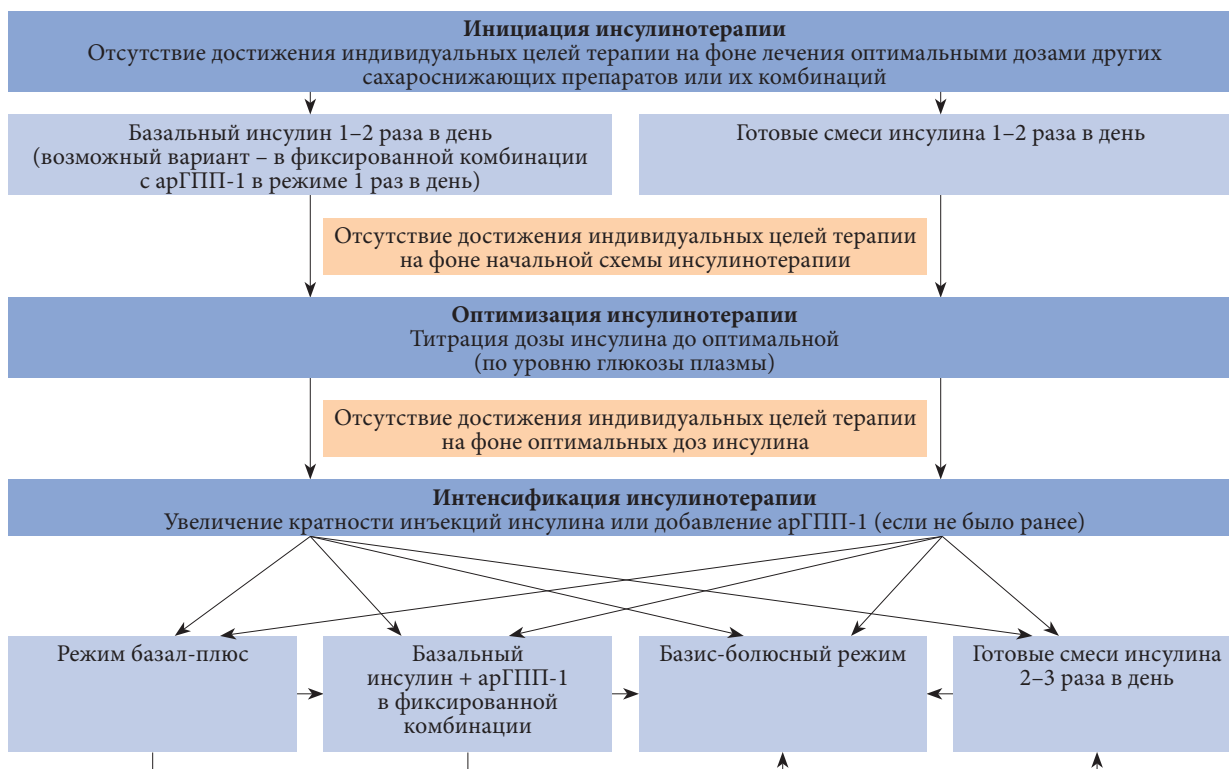
Инициация и интенсификация инсулинотерапии

Инсулин является самым мощным сахароснижающим препаратом. Общие рекомендации по началу, оптимизации и интенсификации инсулинотерапии при СД представлены на рисунке.

Выбор режима инициации и интенсификации инсулинотерапии зависит от особенностей течения СД 2 типа и образа жизни больного (табл. 1).

В России около 5% пациентов с СД 2 типа получают монотерапию инсулином. До 11% находятся на комбинированной терапии инсулином пролонгированного действия и ПССП. Примерно 40% больных СД 2 типа, получающих базальный инсулин в комбинации с пероральными антидиабетическими препаратами или без них, достигают целевого уровня HbA1c. Большинству для достижения целей лечения требуется его интенсификация (табл. 2).

Необходимо отметить, что классический подход к ведению таких пациентов предполагает добав-



* Любой режим инсулинотерапии может сочетаться с приемом других сахароснижающих препаратов, кроме нерациональных комбинаций.

Общая схема инициации, оптимизации и интенсификации инсулинотерапии при СД



Таблица 1. Общие рекомендации по выбору режима инсулинотерапии при СД 2 типа

Особенности течения заболевания	Особенности пациента	Режим инсулинотерапии
Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций Уровень HbA1c выше целевого менее чем на 1,5% Гипергликемия натощак	Образ жизни не имеет определяющего значения	Аналог инсулина длительного действия один-два раза в день или сверхдлительного действия один раз в день + ПССП/арГПП-1 Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) один-два раза в день + ПССП/арГПП-1 Фиксированная комбинация аналога инсулина длительного или сверхдлительного действия и арГПП-1 один раз в день ± ПССП*
Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций Уровень HbA1c выше целевого более чем на 1,5% Гипергликемия натощак и после еды	Неохотно обсуждает необходимость начала инсулинотерапии или проявляет готовность использовать наиболее простой режим Не может справиться с интенсивным режимом инсулинотерапии Размеренный образ жизни Низкая физическая активность Проживает один	Готовая смесь аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия один-два раза в день ± ПССП* Готовая смесь инсулина короткого действия и средней продолжительности действия (НПХ) один-два раза в день ± ПССП* Готовая комбинация аналога инсулина сверхдлительного действия и аналога инсулина ультракороткого действия один-два раза в день ± ПССП* Фиксированная комбинация аналога инсулина длительного или сверхдлительного действия и арГПП-1 один раз в день ± ПССП*
	Способен справиться с требованиями к режиму интенсифицированной инсулинотерапии Мотивация к самоконтролю Активный образ жизни Физические нагрузки, занятия спортом	Аналог инсулина длительного действия один-два раза в день или сверхдлительного действия один раз в день + аналог инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП* Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) два-три раза в день + инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*

* Кроме нерациональных комбинаций.

ление прандиального инсулина один – три раза в день или переход на готовые смеси инсулина. Однако такой вариант более сложный для пациентов. Он требует увеличения количества инъекций, более частого самоконтроля. Кроме того, повышается риск развития гипогликемических состояний и увеличения массы тела.

Для многих пациентов, нуждающихся в интенсификации, такая схема неприемлема.

Фиксированные комбинации инсулина и агонистов рецепторов ГПП-1

Идеальными для комбинирования с базальным инсулином являются арГПП-1. Длительно действующие арГПП-1 (дулаглутид, лираглутид,

семаглутид, эксенатид пролонгированного действия) в основном влияют на показатели гликемии натощак, короткодействующие (ликсисенатид, эксенатид) – на постпрандиальную гликемию. К преимуществам данных препаратов следует отнести простой режим титрации дозы, эффективность в снижении гликемии без увеличения риска развития гипогликемии и набора массы тела.

Таблица 2. Способы интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа

Режим	Схема
Базис-болюсный режим	Аналог инсулина длительного действия один-два раза в день или сверхдлительного действия один раз в день + аналог инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП* Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) два-три раза в день + инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*
Режим многократных инъекций готовых смесей инсулина	Готовая смесь аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП* Готовая смесь инсулина короткого действия и средней продолжительности действия (НПХ) перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*
Режим многократных инъекций перед едой	Аналог инсулина ультракороткого действия или инсулина короткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*
Режим базал-плюс	Аналог инсулина длительного действия один-два раза в день или сверхдлительного действия один раз в день + аналог инсулина ультракороткого действия один раз в день перед приемом пищи, содержащим наибольшее количество углеводов, ± ПССП*
Комбинированное применение базального инсулина и арГПП-1	Аналог инсулина длительного действия один-два раза в день или сверхдлительного действия один раз в день, вводимых отдельно от арГПП-1, ± ПССП* Фиксированная комбинация аналога инсулина длительного или сверхдлительного действия и арГПП-1 один раз в день ± ПССП*

* Кроме нерациональных комбинаций.



В настоящее время в арсенале врачей есть две фиксированные комбинации инсулина и арГПП-1: «инсулин деглудек + лираглутид», «инсулин гларгин + ликсисенатид». Режим введения – один раз в день. Указанные выше комбинации можно использовать в качестве дополнения к монотерапии метформином, или к комбинированной терапии метформином с другим пероральным сахароснижающим препаратом, или монотерапии базальным инсулином у взрослых пациентов с СД 2 типа.

Фиксированная комбинация инсулина гларгин и ликсисенатида

Фиксированная комбинация инсулина гларгин и ликсисенатида выпускается в предварительно направленных шприц-ручках двух видов:

- ✓ шприц-ручка 10-40 (желтого цвета) содержит 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 50 мкг/мл ликсисенатида и позволяет вводить от 10 до 40 ЕД препарата;
- ✓ шприц-ручка 30-60 (оливкового цвета) содержит 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 33 мкг/мл ликсисенатида и позволяет вводить от 30 до 60 ЕД препарата.

Фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида было посвящено два крупнейших клинических исследования. В исследовании LixiLan-O сравнивались эффективность и безопасность фиксированной комбинации с эффективностью и безопасностью ликсисенатида или инсулина гларгин [9]. В исследовании приняло участие 1170 пациентов с СД 2 типа, не достигших целей на терапии метформином или его комбинации с другим пероральным сахароснижающим препаратом в течение 30 недель. Фиксированная комбинация инсулина гларгин и ликсисенатида существенно превосходила по данным показателям ликсисенатид и инсулин гларгин. В многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании LixiLan-L [10] оценивались эффективность и безопасность фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида у взрослых пациентов с СД 2 типа

с неадекватным контролем заболевания на фоне применения базального инсулина от 15 до 40 ЕД в комбинации с метформином или без него. В исследовании приняло участие 736 пациентов. Период активного контроля составил 30 недель. Пациенты были рандомизированы на группы в соотношении 1:1. Первая группа (n = 369) получала инсулин гларгин, вторая (n = 367) – фиксированную комбинацию инсулина гларгин и ликсисенатида. В качестве первичной конечной точки для оценки эффективности выбрано снижение уровня HbA1c относительно исходного. Вторичные конечные точки эффективности включали изменение массы тела, глюкозы плазмы натощак и двухчасовой экскурсии глюкозы. Дополнительные показатели для оценки эффективности – доля пациентов, достигших HbA1c < 7,0 и ≤ 6,5%, изменение качества жизни по опроснику EuroQoL 5-Dimensions (EQ-5D) и влияние веса на качество жизни (IWQoL-Lite). Безопасность лечения оценивалась по таким критериям, как смерть вследствие терапии, нежелательные явления, серьезные нежелательные явления, доля отказавшихся от лечения, частота гипогликемических состояний, иммуногенность и развитие панкреатита. На 30-й неделе уровень HbA1c в группе фиксированной комбинации уменьшился на 1,13% (стандартное отклонение (СО) 0,057%), в группе инсулина гларгин – на 0,62% (СО 0,055%). Пациенты, получавшие фиксированную комбинацию, достигли среднего значения HbA1c 6,94% (СО 0,87%), инсулин гларгин – 7,48% (СО 0,91%). Разница между группами лечения составила -0,52% при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -0,633– -0,397, и эта разница оказалась статистически значимой (p < 0,0001). В группе фиксированной комбинации доля пациентов, достигших HbA1c < 7,0% на 30-й неделе, была больше, чем в группе инсулина гларгин, – 54,9 против 29,6% соответственно. Аналогичный результат отмечен в отношении достигших HbA1c ≤ 6,5% к окончанию исследования – 33,9 против 14,2% соответственно. У пациентов, получавших фиксированную

комбинацию, также наблюдалось статистически значимо большее снижение двухчасовой экскурсии плазмы – в среднем -3,43 ммоль/л (95% ДИ -3,925– -2,939; p < 0,0001). Через 30 недель достоверной разницы в изменении уровня глюкозы плазмы натощак между группами не зафиксировано – в среднем 0,11 ммоль/л (95% ДИ -0,207–0,428; p = 0,4951).

К 30-й неделе масса тела в группе фиксированной комбинации в среднем уменьшилась на 0,67 кг, в группе инсулина гларгин, наоборот, увеличилась на 0,70 кг. Между группами была получена статистически значимая разница – -1,37 кг (95% ДИ -1,808– -0,930; p < 0,0001). Количество сообщивших о каких-либо побочных реакциях в группах терапии было одинаковым – 53,4% среди получавших фиксированную комбинацию и 52,3% среди применявших инсулин гларгин. Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении серьезных нежелательных реакций – 5,5 против 4,9%. Наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами в группе фиксированной комбинации были тошнота (10,4 и 0,5% соответственно), головная боль (5,8 и 2,7%), диарея (4,4 и 2,7%) и рвота (3,6 и 0,5%). Частота отмены препарата из-за серьезных нежелательных реакций была низкой в обеих группах (менее 3,0%). Однако в группе фиксированной комбинации данный показатель был выше – 2,7 против 0,8%. Наиболее частой причиной отмены фиксированной комбинации стала тошнота (1,1%).

В ходе исследования было три смертельных исхода: один в группе фиксированной комбинации, два в группе инсулина гларгин. Причиной смерти в первом случае была пневмония, в двух вторых – сердечно-легочная недостаточность и рак желчного пузыря.

Частота документированной симптоматической гипогликемии (событие с типичными симптомами гипогликемии при уровне глюкозы в плазме крови ≤ 3,9 ммоль/л) для группы фиксированной комбинации составила 40,0%, для группы инсулина гларгин – 42,5%. Однако частота случаев развития тяжелой



гипогликемии была выше в группе фиксированной комбинации – 1,1 против 0,3%.

Аллергические реакции либо вообще не отмечались, либо отмечались крайне редко. Таковые зафиксированы только в группе инсулина гларгин (0,3%).

В исследовании не было зарегистрировано ни одного случая возникновения панкреатита.

Кроме того, отмечено удобство использования в одной инъекции сразу двух препаратов.

В качестве варианта интенсификации инсулинотерапии фиксированная комбинация инсулина и аргПП-1 может быть рекомендована пациентам с СД 2 типа при неэффективности терапии базальным инсулином в комбинации с разными ПССП и до начала введения болюсного инсулина.

Необходимо отметить, что подбор дозы фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида, согласно зарегистрированной инструкции, проводится так же, как подбор дозы любого базального инсулина, – по уровню гликемии плазмы натощак.

Не меньший интерес представляет сравнение эффектов представленных выше фиксированных комбинаций. Так, в независимый анализ для непрямого сравнения эффективности фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида

с эффективностью фиксированной комбинации инсулина деглудек и лираглутида было включено восемь клинических исследований данных препаратов. Абсолютное изменение уровня HbA1c относительно исходного в группе «инсулин гларгин + ликсисенатид» составило -1,50% (95% ДИ -1,89– -1,12%; $p < 0,01$), в группе «инсулин деглудек + лираглутид» – -1,89% (95% ДИ -2,04– -1,73%; $p < 0,01$). Существенных различий между применением данных препаратов не выявлено. Масса тела при применении комбинации «инсулин гларгин + ликсисенатид» уменьшилась на 0,62 кг (95% ДИ -0,93– -0,31; $p < 0,01$), комбинации «инсулин деглудек + лираглутид» – на 0,81 кг (95% ДИ -3,26– -1,65; $p = 0,52$). Разница между группами терапии оказалась незначимой [11].

Опыт применения

Пациентка 56 лет. СД 2 типа развивался на фоне ожирения. Длительность СД – восемь лет. Рекомендована диета с ограничением жиров и углеводов в комбинации с метформином в дозе 1500 мг/сут.

В течение последних трех лет принимала метформин в дозе 2000 мг/сут в комбинации с глибенкламидом (микронизированная форма) в дозе 7 мг/сут и инсулином гларгин 300 ЕД/мл (32 ЕД перед сном). Контроль гликемии осуществляла один раз в две не-

дели. Гликемия плазмы натощак – 7–10 ммоль/л, постпрандиальная гликемия – до 15 ммоль/л.

Сопутствующие заболевания: неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия в течение десяти лет. Постоянно принимает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с блокаторами кальциевых каналов. Часто обостряется пиелонефрит. Три года назад проведена холецистэктомия. Аллергических реакций не отмечено. Наследственная отягощенность в отношении ожирения и СД 2 типа по материнской линии. Проведены биохимические и гормональные исследования. Учитывалось количество подтвержденных симптоматических и бессимптомных гипогликемий. При осмотре офтальмологом – глазное дно без патологий.

С учетом возраста пациентки, длительности СД 2 типа, отсутствия тяжелых осложнений установлено целевое значение HbA1c менее 7,0%. Рекомендовано интенсифицировать терапию фиксированной комбинацией инсулина гларгин и ликсисенатида. Согласно инструкции для медицинского применения, стартовая доза препарата составила 20 ЕД в шприц-ручке 10-40. Время инъекции также было выбрано в соответствии с инструкцией – перед приемом пищи, содержащим максимальное количество углеводов. В данном случае – в течение часа перед ужином (обычно в 18.00).

При проведении самоконтроля максимальные показатели гликемии пациентка регистрировала через два часа после ужина. Глибенкламид был отменен.

Длительность наблюдения за пациенткой составила шесть месяцев.

Динамика показателей на фоне терапии представлена в табл. 3.

Доза препарата через шесть месяцев составила 32 ЕД. За указанный период уровень HbA1c уменьшился на 1,4%, масса тела – на 3 кг. Снижение массы тела – дополнительный фактор, способствующий улучшению гликемии. Артериальное давление составило 130/80 мм рт. ст. За время наблюдения зафиксировано четыре эпизода гипогликемии,

Таблица 3. Динамика показателей при добавлении к метформину фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида

Показатель	Исходно	Через шесть месяцев
С-пептид сыворотки, нг/мл	3,9	3,7
Масса тела, кг	89	86
Артериальное давление, мм рт. ст.:		
■ систолическое	140	130
■ диастолическое	90	80
HbA1c, %	8,5	7,1
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	9,1	7,1
Холестерин, ммоль/л	6,0	5,8
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,6	2,4
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,6	1,6
Триглицериды, ммоль/л	2,9	1,9
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	45	32
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	52	34
Креатинин, мкмоль/л	87	88
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	64	64



связанных с физической активностью. Переносимость лечения хорошая, побочных эффектов не отмечено.

Заключение

Интенсификация терапии фиксированной комбинацией ин-

сулина гларгин и ликсисенатида может быть рекомендована пациентам с СД 2 типа и избыточной массой тела, уровнем HbA1c > 7% на фоне комбинированной терапии. Она может стать альтернативой более интенсифицированному режиму инсулино-

терапии при сохраненной функции β -клеток поджелудочной железы. Данный вариант лечения в отличие от интенсивной инсулинотерапии не требует более частого мониторинга гликемии, дополнительного обучения пациентов титрации дозы. 🌐

Литература

1. IDF. Diabetes Atlas. 9th ed. // <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
2. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: аргументы и факты // Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 10. С. 4–8.
3. Kimmel B., Inzucchi E.M. Oral agents for type 2 diabetes: an update // Clin. Diabetes. 2005. Vol. 23. № 2. P. 64–76.
4. Deacon C.F., Mannucci E., Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes – a review and meta analysis // Diabetes Obes. Metab. 2012. Vol. 14. № 8. P. 762–767.
5. Hirsch I.B., Bergenstal R.M., Parkin C.G. et al. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice // Clin. Diabetes. 2005. Vol. 23. № 2. P. 78–86.
6. Zhao Y., Campbell C.R., Fonseca V., Shi L. Impact of hypoglycemia associated with antihyperglycemic medications on vascular risks in veterans with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. № 5. P. 1126–1132.
7. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020 // Diabetes Care. 2020. Vol. 43. Suppl. 1. P. S1–S2.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск, доп. М.: УП Принт, 2019. С. 38–46.
9. Rosenstock J., Aronson R., Grunberger G. et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. P. 2026–2035.
10. Aroda V.R., Rosenstock J., Wysham C. et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 11. P. 1972–1980.
11. Cai X., Gao X., Yang W., Ji L. Comparison between insulin degludec/liraglutide treatment and insulin glargine/lixisenatide treatment in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // Expert Opin. Pharmacother. 2017. Vol. 18. № 17. P. 1789–1798.

Combined Injection Therapy as an Option to Intensify Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes

M.B. Antsiferov, MD, PhD, Prof.¹, O.M. Koteschkova, PhD¹, N.A. Demidov, PhD²

¹ Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department

² Moscovskii city Hospital, Department of Healthcare of Moscow

Contact person: Olga M. Koteschkova, koala58@mail.ru

The progressive nature of type 2 diabetes mellitus (T2DM) leads to the fact that many patients require basal insulin therapy. However, the administration of insulin does not lead to a significant improvement in the compensation of carbohydrate metabolism. Only 30% of patients achieve the goal of treatment when initiating basal insulin therapy. Prescribing basal insulin leads to fasting normoglycemia and has virtually no effect on postprandial glycemia. Many patients have postprandial hyperglycemia and additional intensification of therapy is required for correction. Fixed ratio combinations of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor analogues (GLP-1 RA) are an option for both starting insulin therapy and an option for intensifying insulin therapy, including because GLP-1 RA can reduce postprandial glucose excursion, inhibit weight gain, minimize the number of injections, and the risk of hypoglycemia. Currently, two fixed combinations of basal insulin and arGPP-1 are available in the world: ‘insulin glargine + lixisenatide’ and ‘insulin degludec + liraglutide’. The complementary mechanisms of action of the two components of the drug are aimed at seven of the eleven pathophysiological defects in type 2 diabetes. A simple prescribing and titration regimen improves patient adherence to treatment.

In this article, we discuss the benefits of fixed ratio combination of GLP-1 RA with insulin, and present a clinical case of using FRC of insulin glargine and GLP-1 RA lixisenatide in a patient with T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus, fixed ratio combinations of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor analogue, glycemia

• 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 врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Журнал для организаторов здравоохранения



28–30 СЕНТЯБРЯ 2020 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»



XXI ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Российское общество акушеров-гинекологов

Лига акушерок России

Конгресс-оператор
ООО «МЕДИ Экспо»

Подробнее на сайтах
www.mother-child.ru,
www.mediexpo.ru

Участие в научной программе
форума «Мать и Дитя»:

Баранов Игорь Иванович

e-mail: i_baranov@oparina4.ru

тел.: +7 (495) 438-94-92

По вопросам участия в выставке:

Романова Анна

e-mail: romanova@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (109)

моб.: +7 (926) 612-48-79

По вопросам спонсорского участия:

Князева Анастасия

e-mail: knyazeva@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)

моб.: +7 (926) 611-23-94

Менеджер проекта:

Ранская Светлана

e-mail: svetlana@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)

моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников:

менеджер по работе с участниками

Скибин Николай

e-mail: reg@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)

моб.: +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,

авиа- и ж/д билетов:

менеджер по бронированию

Лазарева Елена

e-mail: hotel@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)

моб.: +7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ:

менеджер по маркетингу

Еремеева Ольга

e-mail: pr@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)

моб.: +7 (926) 611-23-59



*Зоя Ивановна ЛЕВИТСКАЯ,
к.м.н., доцент кафедры
эндокринологии
факультета послевузовского
профессионального образования
врачей
Московской медицинской
академии
им. И.М. Сеченова*

26 февраля 2020 г. ушла из жизни Зоя Ивановна Левитская, высококвалифицированный врач-эндокринолог, ветеран труда, отличник здравоохранения Российской Федерации, давшая путевку в жизнь многим поколениям врачей.

Зоя Ивановна родилась 28 августа 1935 г. в Москве.

В 1959 г. окончила 1-й Московский ордена Ленина медицинский институт им. И.М. Сеченова. В последующем продолжила свое образование по специальности «эндокринология». Училась в ординатуре и аспирантуре в Центральном ордена Ленина институте усовершенствования врачей. Под руководством профессора Е.А. Васюковой защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

С 1978 по 1991 г. работала на кафедре эндокринологии Московского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко, где в 1984 г. был организован курс повышения квалификации, бессменным руководителем которого стала З.И. Левитская, заложившая основы обучения врачей-эндокринологов в рамках факультета повышения квалификации.

С 1991 по 2014 г. продолжила деятельность в качестве доцента кафедры эндокринологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

На протяжении всего периода профессиональной деятельности большое внимание уделяла клинической работе, яркие примеры из которой украшали ее лекции.

Будучи широко образованным человеком, Зоя Ивановна прививала молодым врачам любовь к природе, литературе, музыке, поэзии.

Зоя Ивановна является автором и соавтором большого количества научных статей, учебных пособий, методических рекомендаций, программ для системы последипломного образования.

Коллектив кафедры эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) и коллектив кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» скорбят и выражают соболезнования родным и близким.

УВЕРЕННОЕ ДВИЖЕНИЕ К ЦЕЛИ



Сопоставимое снижение HbA1c по сравнению с деглудек 100 ЕД/мл^{1*}

Меньший риск гипогликемии в любое время суток в период титрации и сопоставимый в поддерживающий период по сравнению с деглудек 100 ЕД/мл^{1}**

Сравнимая вариабельность глюкозы плазмы в течение суток при применении Туджео и деглудек 100 ЕД/мл^{1*}

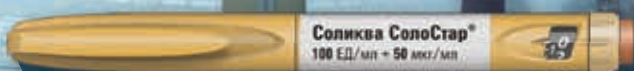
Только для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

* - у пациентов с СД 2 типа на фоне применения ПССП с или без агПП-1 и не получавших ранее инсулинотерапию через 24 недели
 ** - у пациентов с СД 2 типа на фоне применения ПССП с или без агПП-1 и не получавших ранее инсулинотерапию
 ПССП - пероральные сахароснижающие препараты агПП-1 - агонисты глюкагоноподобного пептида-1

1. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):2147-2154.
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения Туджео SoloStar*.
 Регистрационный номер: ЛП-003555. Торговое название препарата: Туджео SoloStar*. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида Escherichia coli (штаммы K1 2), и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео SoloStar* – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) – 2,70 мг, цинка хлорид-0,19 мг (соответствует 0,09 м г цинка), глицерол (85%-20мг, натрия гидроксид-до pH 4,0, хлористоводородная кислота-до pH 4,0, вода для инъекций - до 10 мл. Показание к применению: сахарный диабет у пациентов 6 лет и старше, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: препарат Туджео SoloStar* следует вводить подкожно 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота: плеч или 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 SoloStar* нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином и разводить, он не предназначен для внутривенного введения и для введения с помощью инсулиновой помпы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео SoloStar* после первого применения – 4 недели. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгин или к любому из вспомогательных веществ препарата; возраст до 6 лет. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** У пациентов с нарушением функции почек, тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может быть уменьшена. При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови. Если инсулин был заморожен, его использовать нельзя, а шприц-ручку следует утилизировать. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Лекарственные средства, которые могут увеличить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССП, ингибиторы АПФ, салицилаты, дизопирамид: фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пролоксифен, сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметики; глюкагон, изоинизид, производные фенотизина, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, эстрогены и гестагены, ингибиторы протонного насоса и антипсихотические нейролептики. При применении пироглитазона в комбинации с инсулином сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов с риском развития сердечной недостаточности. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению препарата Туджео SoloStar* у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео SoloStar* при беременности. Побочные действия: гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. Другие нечастые, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни тяжелой гипогликемии. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются путем приема внутрь быстро усваиваемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство - аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: А10АЕ04. Срок годности: 2,5 года. Только для специалистов здравоохранения. **ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА**

ПУТЬ К ЦЕЛИ ПРОЩЕ

ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ HbA1c



СОЛИКВА СОЛОСТАР®:

- Значимое снижение HbA1c – 74% пациентов, достигших уровня менее 7%¹
- Без дополнительного риска гипогликемии и набора массы тела в сравнении с базальным инсулином¹
- Ниже риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ в сравнении с аГПП-1¹
- Простой старт и титрация по базальному инсулину²
- Всего 1 инъекция в сутки²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СОЛИКВА СОЛОСТАР®. Регистрационный номер: ЛП-004874. Торговое название препарата: Соликва СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин + ликсисенатид. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора для подкожного введения 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 50 мкг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин – 3,6378 мг (100 ЕД), ликсисенатид – 50 мкг; вспомогательные вещества: глицерол (85%); метионин (L-метионин); метакрезол (м-крезол); цинка хлорид; хлористоводородная кислота; натрия гидроксид; вода для инъекций. 1 мл раствора 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 33 мкг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин – 3,6378 мг (100 ЕД), ликсисенатид – 33 мкг; вспомогательные вещества: глицерол (85%); метионин (L-метионин); метакрезол (м-крезол); цинка хлорид; хлористоводородная кислота; натрия гидроксид; вода для инъекций. Описание: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. Фармакодинамика: препарат Соликва СолоСтар® является комбинированным препаратом, в состав которого входят два гипогликемических средства с дополняющими друг друга механизмами действия. Действие препарата направлено на снижение концентрации глюкозы в крови натощак и после приема пищи. Показания к применению: у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа в комбинации с метформинном в качестве дополнения к диетотерапии и повышенной физической нагрузке с целью улучшения гликемического контроля при неэффективности монотерапии метформинном или комбинации метформина с другим пероральным гипогликемическим препаратом, или монотерапии базальным инсулином. Способ применения и дозы: препарат Соликва СолоСтар® вводится подкожно 1 раз в сутки в течение 1 ч, перед любым приемом пищи, предпочтительно в одно и то же время, в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки, плеч или бедра, чередуя места инъекций. Он не предназначен для внутривенного или внутримышечного введения. В случае пропущенной дозы препарата ее следует ввести в течение 1 ч, перед следующим приемом пищи. Для удобства индивидуального подбора дозы препарат выпускается в двух шприц-ручках, предоставляющих выбор различных доз: Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 50 мкг/мл; шприц-ручка 10-40 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,5 мкг ликсисенатида); Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 33 мкг/мл; шприц-ручка 30-60 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,33 мкг ликсисенатида). Максимальная суточная доза препарата Соликва СолоСтар® составляет 60 единиц. Доза препарата должна подбираться индивидуально, изменение должно проводиться с осторожностью под медицинским наблюдением. Срок использования препарата после первого применения – 4 недели. Хранение: после первого использования хранить шприц-ручку при температуре ниже 25 °С. Не помещайте шприц-ручку обратно в холодильник. Противопоказания: гиперчувствительность к ликсисенатиду, инсулину гларгину или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, включая гастропарез, почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин), возраст до 18 лет. Беременность: препарат Соликва СолоСтар® противопоказан при беременности (из-за содержания в составе препарата ликсисенатида). Период грудного вскармливания: применение препарата Соликва СолоСтар® в период грудного вскармливания противопоказано. Побочное действие: гипогликемия, головокружение, тошнота, рвота. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Предостережения: возможно развитие гипогликемии и НР со стороны ЖКТ. Эпизоды гипогликемии легкой степени выраженности могут купироваться приемом легкоусвояемых углеводов внутрь. Более тяжелые эпизоды гипогликемии могут купироваться внутримышечным/подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: лекарственные средства, которые могут увеличивать гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССП, ингибиторы АПФ, салицилаты, дигоксин, фибраты, флуоксетин, ингибиторы МАО, пентоксифиллин, пропранолол, противомикробные средства из группы сульфаниламидов. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды, даназол, диэтиленгликоль, диуретики, симпатомиметические препараты, глюкагон, изониазид, производные фенотиазина; соматропин; гормоны щитовидной железы; эстрогены, прогестагены, ингибиторы протеазы и тиреинные нейролептики. Бета-адреноблокаторы, клофидин, соли лития и этанол могут как усиливать, так и ослаблять гипогликемический эффект инсулина. Пентамидазид может вызывать гипогликемию, после которой в некоторых случаях может развиваться гипогликемия. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство комбинированное (инсулина длительного действия аналог + глюкагоноподобного полипептида рецепторов агонист). Код АТХ: A10AE54. Срок годности: 2 года. Условия хранения: хранить при температуре от 2 °С до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

1. Rosenstock J. et al. Diabetes Care 2016;39:2026–35. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва СолоСтар®, ЛП-004874-300518. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, аГПП-1 – агонист глюкагоноподобного пептида типа 1, HbA1c – уровень гликированного гемоглобина.

Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация предназначена только для специалистов здравоохранения. Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: +7-495-721-14-00, факс: +7-495-721-14-11