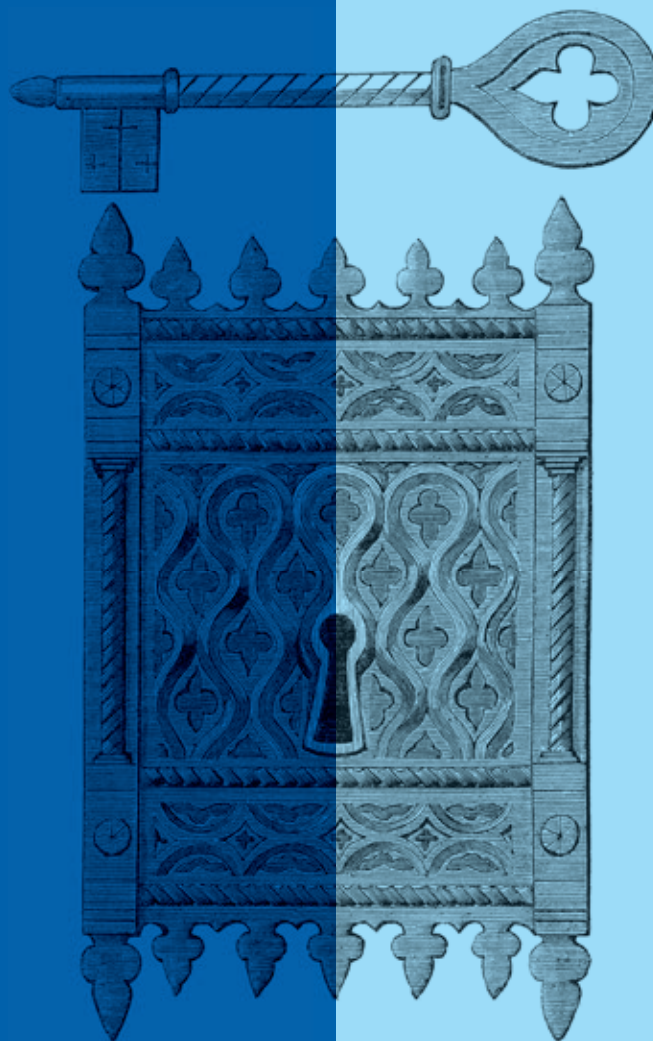


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **13** **ТОМ 17**
2021



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №2

Возможности ингибиторов НГЛТ-2 в улучшении кардиоренального прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

12

Подходы к оптимизации медикаментозного лечения акромегалии

30

Протективные эффекты менопаузальной гормональной терапии в отношении возраст-ассоциированных заболеваний

36



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ✿ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- ✿ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ✿ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях — анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Литература:

1. Инструкции по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285–2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114–121

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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

RU-BER-03-2019-V1-print. Одобрено 07.10.2019, годеи до 07.10.2021 Реклама



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 13.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 13.
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,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, 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,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. 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. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Клиническая практика

М.И. СВИРИДОВА, В.А. УЧАМПРИНА, С.В. ПЫЛИНА
Особенности ведения беременности, родов, периода грудного
вскармливания при надпочечниковой недостаточности 6

Клиническая эффективность

А.М. МКРТУМЯН
Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2
в профилактике и лечении сердечно-сосудистых
и почечных осложнений сахарного диабета 2 типа 12

Лекции для врачей

Е.В. БРИЛЬ, О.С. ЗИМНЯКОВА, М.М. ЮСУПОВА,
М.С. МАРЧЕНКОВА
Диабетическая амиотрофия: взгляд невролога 22

И.А. ИЛОВАЙСКАЯ
Акромегалия: подходы к оптимизации
медикаментозного лечения 30

С.В. ЮРЕНЕВА, О.В. ЯКУШЕВСКАЯ, В.И. КОМЕДИНА
Перименопауза – золотое время для профилактики
заболеваний, ассоциированных с возрастом 36

Медицинский форум

Новый вектор в лечении сахарного диабета 2 типа 46

Contents

Clinical Practice

M.I. SVIRIDOVA, V.A. UCHAMPRIINA, S.V. PYLINA
Management Features of Pregnancy, Childbirth, and the Period
of Breastfeeding in Case of Adrenal Insufficiency

Clinical Efficacy

A.M. MKRTUMYAN
The Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors
in the Prevention and Treatment of Cardiovascular
and Renal Complications of Type 2 Diabetes Mellitus

Clinical Lectures

E.V. BRIL, O.S. ZIMNYAKOVA, M.M. YUSUPOVA,
M.S. MARCHENKOVA
Diabetic Amyotrophy: a Neurologist's View

I.A. ILOVAYSKAYA
Acromegaly: Approaches to the Optimization
of Medical Treatments

S.V. YURENEVA, O.V. YAKUSHEVSKAYA, V.I. KOMEDINA
Perimenopause is a Golden Time for the Prevention
of Age-Related Diseases

Medical Forum

New Vector in the Treatment of Diabetes Mellitus Type 2

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



¹ Городская
клиническая
больница № 29
им. Н.Э. Баумана

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

Особенности ведения беременности, родов, периода грудного вскармливания при надпочечниковой недостаточности

М.И. Свиридова, к.м.н.¹, В.А. Учамприна, к.м.н.¹, С.В. Пылина²

Адрес для переписки: Мария Ивановна Свиридова, marysador@rambler.ru

Для цитирования: Свиридова М.И., Учамприна В.А., Пылина С.В. Особенности ведения беременности, родов, периода грудного вскармливания при надпочечниковой недостаточности // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 13. С. 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-13-6-10

Первичная надпочечниковая недостаточность – относительно редкое заболевание. Ее встречаемость среди беременных также крайне низка. Согласно данным работников центра эндокринных заболеваний у беременных женщин городской клинической больницы № 29 им. Н.Э. Баумана, частота встречаемости патологии у женщин составляет один – три случая на 10 тыс. в год.

Актуальность проблемы заключается в том, что у таких пациенток трудно дифференцировать декомпенсацию заболевания от беременности – и в том и в другом случае отмечаются тошнота и гипотензия. Кроме того, им необходима особая терапия как в период беременности, так и после родов. В статье представлен клинический случай ведения беременности, родов и послеродового периода при хронической надпочечниковой недостаточности.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность, кортикостероиды, беременность, роды, грудное вскармливание

Введение

Первичная надпочечниковая недостаточность характеризуется отсутствием достаточного количества глюко- и минералокортикостероидов – гормонов, обеспечивающих энергетический и водно-солевой гомеостаз.

Данное заболевание считается редким – от 100 до 140 случаев на 1 млн населения. При этом новые случаи выявляются с частотой 4 на 1 млн в год [1–3].

До появления заместительной терапии глюкокортикостероидами беременность в сочетании с надпочечниковой недостаточностью ассоциировалась с высокой материнской смертностью и риском задержки роста плода [4].

Адекватная заместительная терапия способствовала вынашиванию беременности и рождению детей с нормальной массой тела.

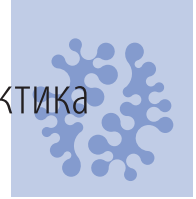
Терапия глюкокортикостероидами должна подбираться с учетом возраста и массы тела пациенток. Необходимо отметить, что физиологические процессы (пубертат, беременность, роды), оперативные вмешательства, стрессы также требуют дополнительной коррекции принимаемых препаратов.

С наступлением беременности секреция глюкокортикостероидов постепенно увеличивается, преимущественно в третьем триместре, поэтому дозы препаратов для заместительной терапии увеличиваются.

Вопрос о необходимости повышения дозы минералокортикостероидов во время беременности остается открытым. Высокие уровни прогестерона и предсердного натрийуретического пептида в этот период оказывают дополнительный натрийуретический эффект. Для оценки адекватности дозы минералокортикостероидов необходим регулярный контроль уровня электролитов в крови и артериального давления. На уровень ренина плазмы ориентироваться сложно из-за отсутствия референсных значений для беременных.

После родов и в период грудного вскармливания уровень кортизола снижается до исходного [5]. Это вновь требует коррекции доз препаратов.

Установлено, что правильно подобранное лечение пациенток с надпочечниковой недостаточностью обуславливает нормальное протекание не только беременности, но и родов, периода грудного вскармливания.



Клинический случай

Описание

Пациентка, 25 лет, самостоятельно поступила в родильный дом при городской клинической больнице № 29 им. Н.Э. Баумана (ГКБ № 29) на 38-й неделе беременности в связи с родовым излитием околоплодных вод.

Инфекционный анамнез: в детстве перенесла ветряную оспу, краснуху, неоднократно болела острой респираторной вирусной инфекцией.

Аллергологический анамнез: поллиноз на плесень.

Акушерско-гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, установились сразу, умеренные, безболезненные, по пять – семь дней, через 28 дней. При выявлении надпочечниковой недостаточности – аменорея в течение года, при нормализации функции надпочечников – самостоятельное восстановление менструального цикла. Половая жизнь с 16 лет, состоит в браке. Настоящая беременность первая, наступила самостоятельно.

Антропометрические показатели: рост – 156 см, масса тела до беременности – 48 кг, индекс массы тела – 19,7 кг/м².

Анамнез в отношении надпочечниковой недостаточности: с 2008 г. витилиго на коже параорбитальных областей и конечностей, с 2009 г. потемнение кожных покровов, с 2010 г. нарушение менструального цикла по типу аменореи. С сентября 2012 г. нарастание слабости, снижение работоспособности, ухудшение памяти. В это же время впервые был выявлен гипотиреоз как исход хронического аутоиммунного тиреоидита (тиреотропный гормон (ТТГ) – 7,10 (норма 0,35–4,94) мкМЕ/мл, свободный тироксин (св. Т₄) – 9,95 (9,00–19,05) пмоль/л, антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) – 359,08 (0–5,61) МЕ/мл). Назначена заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 50 мкг/сут. В октябре 2012 г. пациентку дважды экстренно госпитализировали в стационар. Первая госпитализация по поводу жалоб на боли в левой мезогастральной и подвздошной областях. При обследовании хирургической патологии не выявлено. Однако подтвержден гипотиреоз (ТТГ – 10,2 мкМЕ/мл) и скорректирована доза L-тироксина. Вторая госпитализация через неделю в связи с развитием гипогликемической комы, купированной введением 40%-ного раствора глюкозы. По результатам обследования: кортизол – 27,6 (норма 138–635) нмоль/л, адренокортикотропный гормон (АКТГ) – 1250 (менее 46) пг/мл, альдостерон – 4,99 (лежа от 8,0 до 172, стоя от 3 до 355) пг/мл. Диагностирована первичная хроническая надпочечниковая недостаточность. Подобрана заместительная терапия: гидрокортизон в дозе 20 мг/сут, преднизолон в дозе 5 мг после ужина. Левотироксин натрия отменен.

В дальнейшем у пациентки неоднократно отмечались признаки передозировки глюкокортикостероидов – повышение артериального давления до 130/85 мм рт. ст., прибавка массы тела, появление фиолетовых стрий на груди, бедрах, голених, что

требовало коррекции терапии надпочечниковой недостаточности.

При наступлении беременности получала следующую заместительную терапию: гидрокортизон утром и в обед в дозе 10 мг, вечером в дозе 5 мг, флудрокортизон в дозе 25 мкг утром перед приемом пищи.

На 24-й неделе беременности обратилась к эндокринологу с жалобами на боли внизу живота, тошноту, рвоту, головные боли.

По результатам лабораторных исследований состояние расценено как субкомпенсация первичной надпочечниковой недостаточности.

Пациентка переведена на внутримышечное введение гидрокортизона. В дальнейшем при переводе на пероральный прием дозы минерало- и глюкокортикостероидов были увеличены: гидрокортизон утром и в обед в дозе 15 мг, вечером в дозе 10 мг, флудрокортизон в дозе 50 мкг утром перед приемом пищи.

Кроме того, на сроке 24 недели был выявлен гестационный сахарный диабет (гликемия натощак – 5,1 ммоль/л). Рекомендована диета с исключением легкоусвояемых углеводов.

На фоне лечения отмечены компенсация надпочечниковой недостаточности и нормализация углеводного обмена.

Биохимический анализ крови: К⁺ – 4,29 (норма 3,50–5,10) ммоль/л, Na⁺ – 137,6 (136,0–145,0) ммоль/л, Fe – 5,2 (10,7–32,3) мкмоль/л, ферритин – 11,6 (10,0–150,0) мкг/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 20,4 (0,0–35,0) ЕД/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 11,4 (0,0–35,0) ЕД/л, общий белок – 63,3 (66,0–83,0) г/л, альбумин – 37,1 (33,0–52,0) г/л, глюкоза – 4,16 (4,00–5,00) ммоль/л, креатинин – 55 (58–96) мкмоль/л.

Гормональное исследование: АКТГ – 76 (норма 0–46) пг/мл, ТТГ – 1,47 (0,20–3,00) мкМЕ/мл.

Исследование минерального обмена: 25-гидроксиколекальциферол (25(ОН)D) – 58,7 (норма 30,0–60,0) нг/дл, общий Са – 2,35 (2,20–2,65) ммоль/л, Mg – 0,784 (0,770–1,030) ммоль/л, P – 1,15 (0,81–1,45) ммоль/л.

При поступлении в роддом: состояние удовлетворительное, в сознании, общается адекватно. Зрение ясное, голова не болит. Положение активное. Вес – 56 кг, прибавка массы тела за время беременности – 8 кг. Температура тела – 36,7 °С, частота дыхательных движений – 18 в минуту, частота сердечных сокращений – 106 в минуту, артериальное давление – 114/77 мм рт. ст. Кожные покровы нормальной влажности, отмечается витилиго на коже вокруг глаз. Видимые слизистые оболочки чистые, умеренно влажные, с небольшим коричневатым оттенком. Подкожно-жировая клетчатка развита нормально, распределена равномерно, отеков нет. Молочные железы одинаковых размеров, округлой формы, при надавливании на соски отделяется молозиво. Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластической консистенции, безболезненная при пальпации, смещается при глотании. Язык влажный, чистый, живот увеличен в объеме за счет бе-



ременной матки. Стул регулярный, мочеиспускание свободное, безболезненное.

Акушерское обследование: срок родов по последней менструации (26.09.2019) – 02.07.2020 (37 недель 2 дня), по первому скринингу (27.12.2019, 13 недель) – 03.07.2020 (37 недель 1 день), по данным женской консультации – 03.07.2020 (37 недель 1 день).

При осмотре матка увеличена до доношенной беременности. Высота дна – 46 см, окружность живота – 98 см. Матка при пальпации мягкая, безболезненная во всех отделах. Родовая деятельность отсутствует. Положение плода продольное, предлежит головка плода, прижата ко входу в малый таз, подтекают светлые воды.

Ультразвуковое исследование плода: масса – 3300 г, бипариетальный размер – 90 мм, окружность живота – 347 мм (91 перцентиль), толщина мягких тканей головы – 1,9 мм, шеи – 2,6 мм, живота – 1,8 мм (норма), размер печени – 47 мм, индекс амниотической жидкости – 5,5 мм, головное предлежание, показатели маточно-плацентарного кровотока в норме.

Биохимический анализ крови: K^+ – 3,7 ммоль/л, Na^+ – 141 ммоль/л, Fe – 31,8 мкмоль/л, общий Са – 2,45 ммоль/л, АСТ – 25 ЕД/л, АЛТ – 17 ЕД/л, глюкоза – 3,86 ммоль/л, креатинин – 45 мкмоль/л.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 123 (норма 110–140) г/л, лейкоциты – $9,1 \times 10^9$ (норма 3–12) ЕД/л, тромбоциты – 153×10^9 (норма 140–340) ЕД/л.

Клинический диагноз: беременность 37 недель 2 дня, головное предлежание, первичная надпочечниковая недостаточность, медикаментозная компенсация, гестационный сахарный диабет, на диетотерапии, дородовое излитие околоплодных вод.

Родоразрешение, состояние новорожденного и матери

Через десять часов после излития околоплодных вод отмечена родовая деятельность. В начале активной фазы родов внутривенно болюсно введено 100 мг гидрокортизона, через шесть часов – повторно 100 мг, еще через шесть – 75 мг, еще через шесть часов – 50 мг.

Во время родов артериальное давление в пределах целевых значений, гликемия – от 3,9 до 6,2 ммоль/л. Роды своевременные, вертикальные.

У пациентки родился доношенный мальчик весом 3120 г. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни – восемь баллов, на пятой минуте – девять баллов. Контроль гликемии 2,4 – 2,5 – 2,0 ммоль/л с тенденцией к гипогликемии.

При осмотре неонатологом признаки церебральной депрессии новорожденного, дыхательной недостаточности первой степени (умеренные спастические движения, цианоз), транзиторная гипогликемия до 1,9 ммоль/л, в связи с чем осуществлен перевод в отделение интенсивной терапии.

В отделении интенсивной терапии новорожденному в течение двух суток проводились инфузионная терапия с целью поддержания водно-электролитно-

го баланса, мониторинг частоты сердечных сокращений, артериального давления, насыщения крови кислородом, диуреза, показателей биохимического анализа крови.

Проведено обследование новорожденного.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: эхографические признаки структурных изменений не выявлены, область надпочечников визуально не изменена, размеры симметричны, структура эхооднородная.

Нейросонография: эхографические признаки морфологической незрелости структур центральной нервной системы.

Биохимический анализ крови: общий белок – 67,9 г/л, креатинин – 115 мкмоль/л, глюкоза – 2,38 ммоль/л, K^+ – 3,8 ммоль/л, Na^+ – 133 ммоль/л, Mg – 0,92 ммоль/л.

Артериальное давление – 93/75 мм рт. ст., температура тела – 36,5 °С.

После родов пациентка отказалась от грудного вскармливания, аргументируя это возможностью влияния получаемых кортикостероидов на функцию надпочечников новорожденного.

Учитывая тенденцию к гипогликемии у новорожденного, назначена энтеральная нагрузка – кормление по 10 мл шесть раз в день.

В связи с отказом от грудного вскармливания рекомендован докорм смесью, что позволило стабилизировать глюкозу в крови на уровне 2,9–5,3 ммоль/л (норма для новорожденных).

Через двое суток новорожденный переведен на второй этап выхаживания матерью в ГКБ № 29.

Выписан через пять дней домой под наблюдение педиатра по месту жительства.

Обсуждение

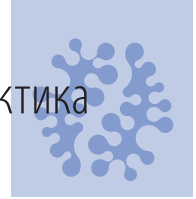
В связи с возрастанием потребности в глюко- и минералокортикостероидах во время беременности пациентки с надпочечниковой недостаточностью должны регулярно наблюдаться эндокринологами. Изменение доз препаратов следует проводить под контролем как клинических (прибавка массы тела, значения артериального давления, отечность), так и лабораторных (K^+ , Na^+ , глюкоза в крови) показателей.

Из-за риска декомпенсации надпочечниковой недостаточности родоразрешение показано в специализированном роддоме. При этом необходимо внутривенное или внутримышечное введение глюкокортикостероидов с последующим быстрым снижением доз и возвращением к исходной пероральной терапии в течение трех дней после родов [1].

Следующий важный момент – грудное вскармливание.

На сегодняшний день установлено, что грудное молоко помимо пищевой ценности представляет ценность с точки зрения оптимального состава микро- и макронутриентов.

Кроме того, грудное молоко содержит иммуноглобулины А и G, а также лизоцим.



Гормоны коры надпочечников, в частности кортикостероиды, содержатся (то есть присутствуют в физиологическом состоянии) в грудном молоке в норме [6]. Предполагается их положительное влияние на рост и развитие ребенка. Однако количество подтверждающих данный факт исследований недостаточно.

Роль грудного вскармливания неоспорима в формировании нормальной микрофлоры кишечника ребенка, преимущественно из-за содержащейся в нем β -лактозы, способствующей росту бифидобактерий. Грудное вскармливание важно и для формирования психоэмоциональной связи между матерью и ребенком.

В связи со сказанным остро стоит вопрос о медицинских противопоказаниях для грудного вскармливания при приеме матерью препаратов с уровнем тератогенности В и С, согласно классификации экспертов Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Известно, что глюко- и минералокортикостероиды, применяемые для лечения надпочечниковой недостаточности, имеют уровень тератогенности С. Их использование во время беременности обосновывается тем, что потенциальная польза превосходит возможный вред, а также жизненными показаниями. Вопрос совместимости грудного вскармливания с данным типом лечения остается малоизученным.

В литературе описаны единичные случаи возникновения у ребенка надпочечниковой недостаточности при применении матерью топического глюкокортикостероида на околососковую область [7]. Это обусловило попадание с молоком высоких доз препарата, не преодолевшего естественные барьеры организма.

В российских [1] и европейских [8] клинических рекомендациях по диагностике и лечению надпочечниковой недостаточности у взрослых представлено лечение данного заболевания во время беременности, в то же время не отражена возможность грудного вскармливания на фоне такой терапии.

На сегодняшний день в Российской Федерации грудное вскармливание регулируется Программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни [9], в которой рекомендуется проверять принимаемые препараты на сайте государственного регистра лекарственных средств (<https://www.rlsnet.ru/>). Если прием препарата несовместим с грудным вскармливанием и не может быть отменен, грудное вскармливание на время лечения целесообразно прекратить. Указывается, в частности, что глюко- и минералокортикостероиды необходимо отменить на период грудного вскармливания или прервать грудное вскармливание, если их отмена невозможна. Обозначен также риск возникновения надпочечниковой недостаточности у детей. Им показано диспансерное наблюдение, если грудное вскармливание продолжалось на фоне терапии. Какие-либо дозозависимые риски возникновения данной патологии у новорожденных не отмечены.

Необходимо подчеркнуть, что, по мнению экспертов Британского общества ревматологов и Американской академии педиатрии, прием глюкокортикостероидов с целью лечения ревматологических заболеваний безопасен во время беременности и совместим с грудным вскармливанием [10, 11].

Доводом в пользу сохранения грудного вскармливания при лечении кортикостероидами стали результаты ряда исследований, в которых оценивался уровень экскреции глюкокортикостероидов в молоко матери в зависимости от дозы препаратов. В исследовании L. Ost и соавт. при приеме 80 мг преднизолона в сутки экскреция составила менее 0,1% полученной дозы, что соответствует менее 10% эндогенной продукции кортизола у ребенка [12]. Был сделан вывод, что воздействие на ребенка минимально и грудное вскармливание может быть разрешено при приеме матерью преднизолона до 40 мг/сут.

При лечении надпочечниковой недостаточности используются существенно меньшие дозы глюкокортикостероидов.

C. Voz и соавт. оценили динамику уровня метилпреднизолона в молоке матери в течение трехдневного курса пульс-терапии в стандартной дозе 1000 мг/сут [13]. Концентрация препарата измерялась в молоке в течение 12 часов после инфузии. Поскольку она снижалась в три раза через четыре часа после инфузии, рекомендовано возобновление кормления с соблюдением указанного интервала. Наблюдение за детьми проводилось в течение восьми месяцев по окончании исследования. Возникновения надпочечниковой недостаточности или каких-либо других патологий не выявлено.

В представленном авторами клиническом случае пациентка получала дозы глюко- и минералокортикостероидных препаратов, соответствующие физиологической потребности. Гидрокортизон, принимаемый перорально в дозе 35 мг/сут, с биодоступностью менее 80% [14], по количеству сопоставим с синтезируемым пучковой зоной надпочечника эндогенным кортизолом (10–20 мг/сут) [15]. Флудрокортизона ацетат, принимаемый в дозе 50 мкг/сут, составляет одну треть суточной продукции альдостерона (150 мкг) – главного минералокортикостероида [14]. Доза принимаемого пациенткой гидрокортизона в 4,5 раза меньше допустимой для сохранения лактации дозы преднизолона, использованной в работе L. Ost и соавт. [12].

Исследований экскреции гидрокортизона в грудное молоко не проводилось, однако по аналогии с преднизолоном можно предположить, что при приеме матерью гидрокортизона в дозе 35 мг/сут ребенок дополнительно будет потреблять менее 1% эндогенной продукции кортизола.

Выводы

Приведенный клинический случай позволяет сделать следующие выводы:

- 1) пациенткам с надпочечниковой недостаточностью необходимо более частое наблюдение эндокрино-



- лога во время беременности с оценкой клинических и лабораторных показателей для своевременной коррекции заместительной терапии;
- 2) родоразрешение должно проводиться в специализированном роддоме на фоне внутримышечной/внутривенной терапии глюкокортикостероидами с последующим быстрым снижением доз и возвращением к исходной пероральной терапии в течение трех дней после родов;
 - 3) риск возникновения надпочечниковой недостаточности у ребенка из-за приема матерью глюко- и минералокортикостероидных гормонов ничтожно мал, вследствие чего отмена грудного вскармливания представляется нецелесообразной. 🌐

Литература

1. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению хронической надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект) // Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 4. С. 8–19.
2. Chakera A.J., Vaidya B. Addison disease in adults: diagnosis and management // Am. J. Med. 2010. Vol. 123. № 5. P. 409–413.
3. Charmandari E., Nicolaidis N.C., Chrousos G.P. Adrenal insufficiency // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9935. P. 2152–2167.
4. O'Shaughnessy R.W., Hackett K.J. Maternal Addison's disease and fetal growth retardation. A case report // J. Reprod. Med. 1984. Vol. 29. № 10. P. 752–756.
5. Lebbe M., Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2013. Vol. 78. № 4. P. 497–502.
6. Чагарова С.А., Лисова И.М., Анфиногенова О.И. Гормональные компоненты грудного молока и их физиологическое значение // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 1.1. С. 127–131.
7. De Stefano P., Bongo I.G., Borgna-Pignatti C., Severi F. Factitious hypertension with mineralocorticoid excess in an infant // Helv. Paediatr. Acta. 1983. Vol. 38. № 2. P. 185–189.
8. Bornstein S.R., Allolio B., Arlt W. et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101. № 2. P. 364–389.
9. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Методические рекомендации. М., 2019.
10. Flint J., Panchal S., Hurrell A. et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding. Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids // Rheumatology (Oxford). 2016. Vol. 55. № 9. P. 1693–1697.
11. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk // Pediatrics. 2001. Vol. 108. № 3. P. 776–789.
12. Ost L., Wettrell G., Björkhem I., Rane A. Prednisolone excretion in human milk // J. Pediatr. 1985. Vol. 106. № 6. P. 1008–1011.
13. Boz C., Terzi M., Karahan S.Z. et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis // Mult. Scler. 2018. Vol. 24. № 9. P. 1205–1211.
14. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
15. Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. et al. Williams Textbook of Endocrinology. 2015.

Management Features of Pregnancy, Childbirth, and the Period of Breastfeeding in Case of Adrenal Insufficiency

M.I. Sviridova, PhD¹, V.A. Uchamprina, PhD¹, S.V. Pylina²

¹ N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29

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

Contact person: Mariya I. Sviridova, marysadoc@rambler.ru

Primary adrenal insufficiency is a relatively rare disease. Its occurrence among pregnant women is as well extremely low. According to the data of the Center for Endocrine Diseases in Pregnant Women employees of N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, the incidence of pathology in women is one to three cases per 10 thousand per year. The urgency of the problem lies in the fact that in such patients it is difficult to differentiate the decompensation of the disease from pregnancy – in both cases, nausea and hypotension are noted. In addition, they need special therapy both during pregnancy and after childbirth.

The article presents the clinical case of management of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with chronic adrenal insufficiency.

Key words: adrenal insufficiency, corticosteroids, pregnancy, childbirth, breastfeeding

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



XXIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

29 сентября – 1 октября

2021



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

Направления научной программы

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

Акушерство

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

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

Гинекология

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

- Инфекционно-воспалительные заболевания
- Актуальные вопросы физиотерапии в гинекологии

Неонатология

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

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

Лабораторные технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии

В рамках форума



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



Охрана здоровья матери и ребенка – 2021

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

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

IX Всероссийская конференция «Иммунология репродукции»

МЕДИ Экспо



Реклама

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



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

Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных осложнений сахарного диабета 2 типа

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Мкртумян А.М. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных осложнений сахарного диабета 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 13. С. 12–20. DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-13-12-20

Со второй половины XX в. рост заболеваемости сахарным диабетом стал сравним с неинфекционной пандемией. Как следствие, значительно повысилось внимание к этому направлению эндокринологии. Более чем за столетний период были открыты новые патогенетические механизмы, проведена классификация сахарного диабета, появились новые методы его диагностики и лечения. Существующий на сегодняшний день широкий спектр сахароснижающих препаратов позволяет реализовать основной врачебный принцип «лечи не заболевание, а больного», то есть учитывать риски как каждого пациента, так и сахароснижающих препаратов. С учетом неудовлетворенной клинической потребности в предотвращении или, по крайней мере, сдерживании прогрессирования осложнений сахарного диабета 2 типа особый интерес могут представлять ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2.

В статье рассмотрена общая характеристика ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2, их место в современных алгоритмах лечения, делающих упор на стратифицированный подход к выбору фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистым и почечным риском, полиморбидностью. Представлены результаты исследования CREDESCENCE о способности препаратов данной группы улучшать прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек, а также исходы естественного течения заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, натрий-глюкозный котранспортер 2, исследование CREDESCENCE, Инвокана

Введение

В последние десятилетия рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) сравнивают с неинфекционной пандемией. Так, в Российской Федерации за 20 лет число пациентов увеличилось в 2,5 раза. Согласно данным федерального регистра сахарного диабета, на конец 2020 г. зарегистрировано около 4,8 млн больных, из них 47 тыс. детей [1]. На СД 1 типа пришлось 265 тыс. случаев. Актуальность проблемы СД 2 типа обусловлена не только частотой встречаемости, но и тем, что он относится к числу заболеваний, которые можно рассматривать как изначально коморбидные. Высокий уровень коморбидности в свою очередь увеличивает тяжесть течения и ухудшает прогноз [2].

В первой половине прошлого десятилетия значительно возросло количество госпитализаций из-за таких осложнений диабета, как инфаркт миокарда, инсульт, ампутация нижних конечностей и терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП), что нивелировало положительный эффект антигипергликемической терапии, проводимой с 1990 по 2010 г. [3].

Известно также, что заболевания сердечно-сосудистой системы и почек, которые по-прежнему остаются основной причиной смерти, в большей степени подвержены пожилые, составляющие 50% популяции пациентов с СД 2 типа [4].

Требовались изменение стратегии управления патологией и антигипергликемические препараты, способные



влиять на естественное течение сердечно-сосудистых и почечных осложнений СД 2 типа.

В недавно проведенных в Швеции [4] и Великобритании [5] эпидемиологических исследованиях установлено, что естественное течение сердечной недостаточности (СН) при СД 2 типа практически не зависело от оптимального контроля основных метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска, таких как гликированный гемоглобин (HbA1c), липидный профиль (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды), артериальное давление, отсутствие альбуминурии и воздержание от курения. Более того, у достигших такового частота госпитализаций по поводу СН оказалась на 31–45% выше. Это позволило сделать вывод, что сердечная недостаточность, которую ранее не связывали с СД 2 типа, на самом деле может быть столь же частым осложнением, как и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [6, 7].

Таким образом, на сегодняшний день существует неудовлетворенная клиническая потребность в предотвращении или сдерживании развития и прогрессирования осложнений СД 2 типа – ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и диабетической болезни почек (ДБП).

Оптимальный антигипергликемический препарат должен улучшать кардиоренальный прогноз [8].

Современный алгоритм выбора антигипергликемической терапии

Не так давно рекомендации по сахароснижающей терапии Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) совместно с Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology – ESC), Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) были обновлены на основании результатов проведенных исследований сердечно-сосудистых исходов. В частности, в нескольких крупномасштабных работах была подтверждена эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР).

В современной стратегии акцент делается на безопасность и персонализированный выбор сахароснижающей терапии, при этом рекомендуется исходить из оценки сердечно-сосудистого риска [9–11]. Согласно рекомендациям ESC по сердечно-сосудистой профилактике в клинической практике, пациенты с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями или с СД и поражением органов-мишеней, таким как протеинурия или почечная недостаточность, входят в группу очень высокого риска [12]. К группе очень высокого риска также относятся пациенты с СД и тремя основными факторами риска и более или длительностью СД свыше 20 лет. Большинство лиц с СД попадают в группу высокого риска (десятилетний риск фатального исхода от сердечно-сосудистого заболевания от 5 до 10%). Стратификация пациентов с СД в зависимости от сердечно-сосудистого риска приведена в таблице [10].

Для выявления лиц с риском развития почечной дисфункции и/или сердечно-сосудистых заболеваний эксперты EASD/ESC рекомендуют в рутинной практике оценивать микроальбуминурию.

Эксперты ADA и РАЭ также придерживаются стратифицированного подхода при выборе лечения. Согласно их рекомендациям, всем пациентам назначают метформин в качестве препарата первой линии, индивидуально определяют целевой уровень HbA1c и одновременно стратифицируют их в зависимости от сердечно-почечной коморбидности: с ИБС, атеросклерозом и высоким ССР, СН, ХБП (рис. 1) [11].

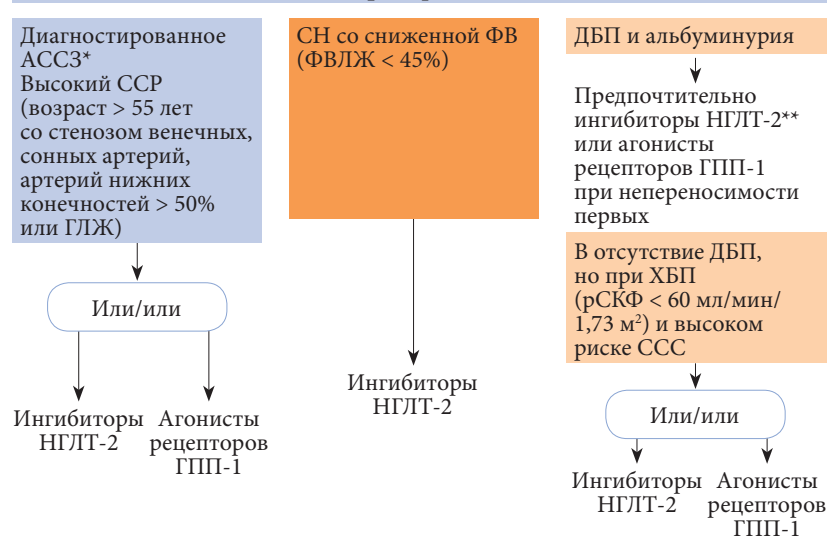
Категории сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом

Риск	Описание
Очень высокий	Сахарный диабет в сочетании с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или Сахарный диабет с поражением других органов-мишеней* или Сахарный диабет с тремя и более значимыми факторами риска**
Высокий	Сахарный диабет длительностью более десяти лет без поражения органов-мишеней в сочетании с любым другим дополнительным фактором риска
Умеренный	Сахарный диабет у молодых пациентов длительностью менее десяти лет без других факторов риска

* Протеинурия, сниженная функция почек, определенная как рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м², гипертрофия левого желудочка, ретинопатия.

** Возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение.

Установка индивидуального уровня HbA1c независимо от исходного и стратификация



* АССЗ – ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия, нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей.

** Ингибиторы НГЛТ-2 доказали свою эффективность в снижении прогрессирования ХБП, в том числе в исследованиях сердечно-сосудистых исходов.

Примечание. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ФВ – фракция выброса, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Рис. 1. Маркеры высокого сердечно-сосудистого риска и диагностированные атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, сердечная недостаточность



Результаты многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований CANVAS, EMPA-REG, DECLARE-TIMI свидетельствуют о кардиоренальных преимуществах ингибиторов НГЛТ-2 (уровень рекомендации А2) [9].

Ингибиторы НГЛТ-2 занимают первую строчку среди препаратов для больных СД 2 типа с сопутствующими атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и ХБП (уровень убедительности рекомендаций А, достоверность доказательств 1–2) [9].

Таким образом, ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты рецепторов ГПП-1 являются преимущественными опциями для пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями, высоким ССР, СН и ХБП, а также для пациентов старшей возрастной группы, благодаря способности улучшать кардиоренальный прогноз естественного течения СД 2 типа [2].

Ингибиторы обратного захвата глюкозы в почках

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 показаны для лечения СД 2 типа [13]. Второе название препаратов – глифлозины происходит от флоризина, который, как было установлено в 1886 г., вызывает глюкозурию. Однако низкая биодоступность и короткий период полувыведения при приеме внутрь не позволяли использовать его в качестве лекарственного препарата.

Группа ингибиторов НГЛТ-2 представлена канаглифлозином, дапаглифлозином, эмпаглифлозином и эртуглифлозином. Данные препараты оценены в исследованиях сердечно-сосудистых исходов и доступны в США и Европейском союзе. К этой группе препаратов также относятся ипраглифлозин, лусеоглифлозин и тофоглифлозин. Их клинические исследования проходят в Японии.

Ингибиторы НГЛТ-2 подавляют реабсорбцию глюкозы на уровне проксимальных канальцев почек [14], что приводит к повышению глюкозурии, осмотического диуреза и натрийуреза. Это способствует улучшению контроля глюкозы без риска гипогликемий (рис. 2).

Дополнительным преимуществом ингибиторов НГЛТ-2 признано снижение массы тела и артериального давления, что положительно влияет на ССР.

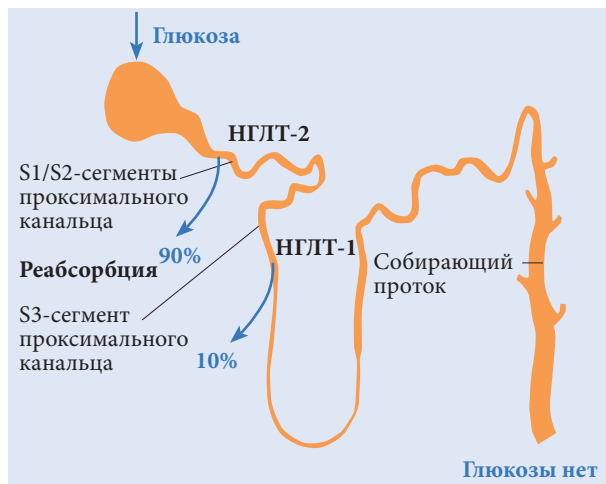


Рис. 2. Механизм действия ингибиторов НГЛТ-2

Как следствие, назначение препаратов данной группы позволяет уменьшать лекарственную нагрузку, особенно у пожилых пациентов, страдающих диабетом [15]. Это в свою очередь будет способствовать повышению приверженности лечению. По данным ряда авторов, последняя варьируется от 38,5 до 93,1% [16].

Так, согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики в Великобритании с участием 33 849 пациентов с СД 2 типа, антигипергликемические препараты, способствующие снижению массы тела и характеризующиеся низким риском гипогликемий, ассоциировались с лучшей приверженностью терапии и, как следствие, лучшим гликемическим контролем [17].

Несоблюдение режима приема лекарственных препаратов может приводить к критическому снижению их эффективности. Различие в снижении уровня HbA1c в рамках рандомизированных клинических исследований и исследованиях в условиях реальной клинической практики при неудовлетворительной приверженности может достигать 75% [18, 19].

Ярким представителем класса глифлозинов является канаглифлозин, который зарегистрирован в Российской Федерации под торговой маркой Инвокана®.

Инвокана® обеспечивает выведение 77–119 г глюкозы в сутки. При этом теряется 308–476 ккал и, как следствие, снижается масса тела.

Мочегонный эффект на фоне осмотического диуреза обеспечивает уменьшение и систолического давления.

Выведение почками мочевой кислоты (на 19%) сопровождается стабильным снижением концентрации мочевой кислоты в сыворотке приблизительно на 20%.

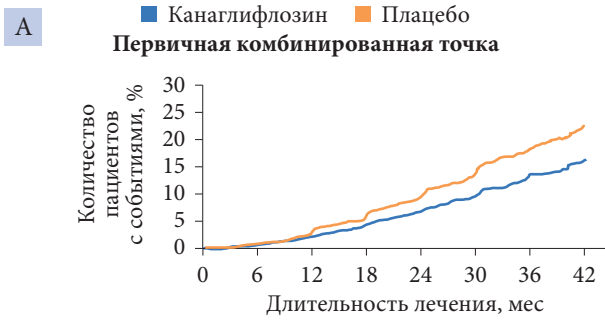
За счет почечного и внепочечного механизмов Инвокана® задерживает всасывание глюкозы в кишечнике и снижает постпрандиальную гликемию на 1,5–2,7 ммоль/л в зависимости от дозы (100 и 300 мг/сут).

Оценка модели гомеостаза в отношении функции β-клеток (НОМА2-%В) показала, что Инвокана® улучшает функцию β-клеток и увеличивает секрецию инсулина при проведении теста толерантности к глюкозе со смешанным завтраком [20].

Кардио- и нефропротективный эффект препарата Инвокана® подтвержден в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, например в исследованиях CANVAS и CREDENCE, а также в метаанализах с другими ингибиторами НГЛТ-2 [8, 21, 22].

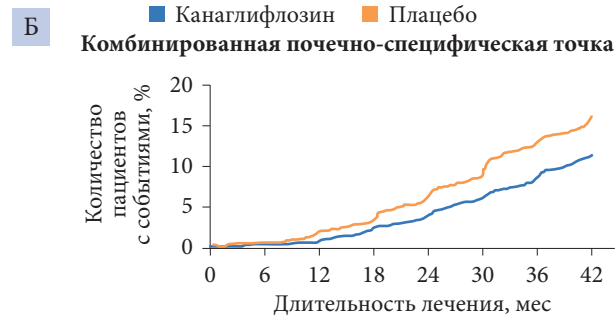
Результаты исследования CREDENCE и метаанализов рандомизированных клинических исследований

В исследовании CREDENCE оценивали влияние ингибитора НГЛТ-2 канаглифлозина на почечные и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа и сопутствующей почечной недостаточностью на фоне ДБП. В нем приняли участие пациенты из 34 стран. Возраст участников – старше 30 лет. Уровень HbA1c – от 6,5 до 12,0%. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 30 и < 90 мл/мин/1,73 м². Вследствие почечной недостаточности все включенные в исследование получали монотерапию блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Необходимым услови-



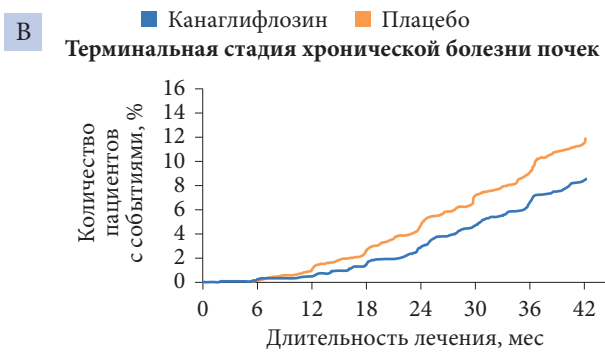
Количество пациентов с рисками, абс.

Плацебо	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Канаглифлозин	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196



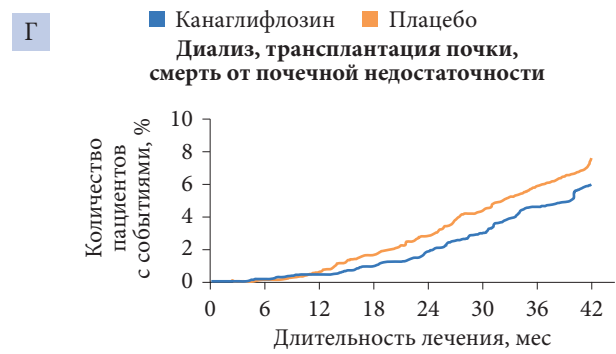
Количество пациентов с рисками, абс.

Плацебо	2199	2178	2131	2046	1724	1129	621	170
Канаглифлозин	2202	2181	2144	2080	1786	1211	646	196



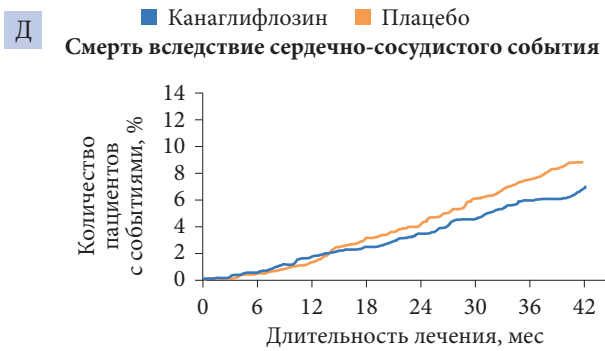
Количество пациентов с рисками, абс.

Плацебо	2199	2182	2141	2063	1752	1152	641	178
Канаглифлозин	2202	2182	2146	2091	1798	1217	654	199



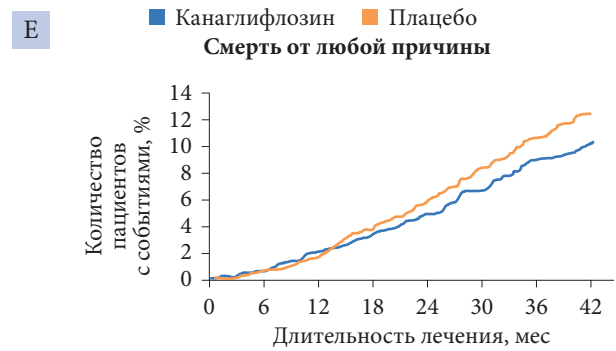
Количество пациентов с рисками, абс.

Плацебо	2199	2183	2147	2077	1776	1178	653	180
Канаглифлозин	2202	2184	2148	2100	1811	1236	661	199



Количество пациентов с рисками, абс.

Плацебо	2199	2185	2160	2106	1818	1220	688	189
Канаглифлозин	2202	2187	2155	2120	1835	1263	687	212



Количество пациентов с рисками, абс.

Плацебо	2199	2185	2160	2106	1818	1220	688	189
Канаглифлозин	2202	2187	2155	2120	1835	1263	687	212

Рис. 3. Достижение первичных и вторичных конечных точек в группе канаглифлозина и группе плацебо (А – сравнительная оценка первичной четырехкомпонентной конечной точки: терминальная стадия ХБП, двукратное повышение уровня креатинина в сыворотке, смерть от почечной недостаточности, смерть от сердечно-сосудистых событий, Б – трехкомпонентной комбинированной почечно-специфической конечной точки: терминальная стадия ХБП, двукратное повышение уровня креатинина в сыворотке, смерть от почечной недостаточности, В – наступления терминальной стадии ХБП, определенной как диализ в течение не менее 30 дней, трансплантация почки или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², которая удерживалась ≥ 30 дней по оценке центральной лаборатории, Г – предварительной трехкомпонентной комбинированной точки: диализ, трансплантация почки, смерть от почечной недостаточности, Д – наступления смерти вследствие сердечно-сосудистых событий, Е – наступления смерти от любой причины)



ем включения в исследование была ДБП, развившаяся на фоне СД 2 типа. Заболевание почек другой этиологии (включая СД 1 типа) было противопоказанием для участия в исследовании.

Пациентов рандомизировали в группу канаглифлозина в дозе 100 мг или плацебо. В дополнение к ним больные продолжали принимать блокаторы РААС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Первичная комбинированная конечная точка включала достижение терминальной стадии почечной недостаточности, удвоение уровня креатинина в сыворотке крови, смерть от почечной недостаточности, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний.

Терминальная стадия почечной недостаточности определялась как диализ в течение не менее 30 дней, трансплантация почки или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² в течение 30 дней и более, удвоение уровня креатинина сыворотки крови (по сравнению с исходным уровнем) в течение 30 дней.

Вторичные точки – сердечно-сосудистые события (ССС) (инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация по поводу СН).

Было рандомизировано почти 4400 пациентов.

По прошествии 2,5 года (средний период наблюдения составлял 2,62 года) исследование было прекращено досрочно, так как в ходе предварительного промежуточного анализа данных выявлено значительное снижение первичной конечной точки у получавших канаглифлозин.

Частота наступления первичной комбинированной конечной точки, включавшей достижение терминальной стадии почечной недостаточности, удвоение уровня креатинина сыворотки, почечную недостаточность и сердечно-сосудистую смерть, в группе канаглифлозина оказалась на 30% ниже – 43,2 и 61,2 случая на 1000 пациенто-лет соответственно (относительный риск (ОР) 0,70 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,59–0,82; $p < 0,0001$) (рис. 3) [22].

Результаты вторичных анализов и анализов предварительно определенных популяций пациентов также подтвердили уменьшение риска достижения первичной комбинированной конечной точки у пациентов группы канаглифлозина по сравнению с пациентами группы плацебо. Относительный риск достижения комбинированной конечной точки, включавшей развитие терминальной стадии почечной недостаточности, двукратное повышение уровня креатинина и смерть вследствие нарушенной функции почек, у первых был ниже на 34% (ОР 0,66 (95% ДИ 0,53–0,81); $p < 0,001$) (см. рис. 3), а относительный риск возникновения терминальной стадии болезни почек – на 32% (ОР 0,68 (95% ДИ 0,54–0,86); $p = 0,002$) (см. рис. 3). Аналогичные результаты получены в отношении показателей функции почек, включая двукратное повышение уровня креатинина в сыворотке (ОР 0,60 (95% ДИ 0,48–0,76); $p < 0,001$), и в отношении трехкомпонентной конечной точки, включавшей диализ, трансплантацию почки и смерть от почечной недостаточности (ОР 0,72 (95% ДИ 0,54–0,97)) (см. рис. 3). Пациенты группы канаглифлозина также имели более низкий риск достижения комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокар-

да, нефатальный инсульт (ОР 0,80 (95% ДИ 0,67–0,95); $p = 0,01$), а также более низкую частоту госпитализаций по поводу СН (ОР 0,61 (95% ДИ 0,47–0,80); $p < 0,001$). Риск сердечно-сосудистой смерти уменьшился на 22% (на границе достоверности ОР 0,78 (95% ДИ 0,61–1,00); $p = 0,05$) (см. рис. 3). Относительный риск смерти от любой причины составил 0,83 (95% ДИ 0,68–1,02) (см. рис. 3).

Влияние канаглифлозина на достижение первичной четырехкомпонентной и вторичной трехкомпонентной комбинированной почечно-специфической конечных точек представлено на рис. 4 [22].

В группе канаглифлозина среднее геометрическое соотношения «альбумин/креатинин» в моче в течение периода наблюдения было ниже на 31% (95% ДИ 26–35) (рис. 5) [22].

Среднее снижение СКФ было меньше в группе канаглифлозина, чем в группе плацебо ($-3,19 \pm 0,15$ против $-4,71 \pm 0,15$ мл/мин/1,73 м² в год), различие между группами составило 1,52 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 1,11–1,93) (см. рис. 5). Однако в течение первых трех недель более выраженное снижение рСКФ отмечалось в группе канаглифлозина – на $3,72 \pm 0,25$ против $0,55 \pm 0,25$ мл/мин/1,73 м², различие между группами составило 3,17 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ $-3,87$ – $-2,47$). В дальнейшем в группе канаглифлозина наблюдалось более медленное снижение рСКФ – $-1,85 \pm 0,13$ против $-4,59 \pm 0,14$ мл/мин/1,73 м² в год, разница между группами – 2,74 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ 2,37–3,11).

Различий в частоте ампутаций, переломов, гиперкалиемии, острого повреждения почек и злокачественных новообразований не зафиксировано [22].

Кардио- и нефропротективный эффект препарата Инвокана® подтвердили результаты недавно опубликованного метаанализа рандомизированных клинических исследований сердечно-сосудистых исходов на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2, включая канаглифлозин, эмпаглифлозин и дапаглифлозин.

Эффект в виде статистически значимого снижения частоты CCC [9, 23, 24] наблюдали только у пациентов с АССЗ (-14%). В отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний уменьшение частоты CCC не отмечено (0%; $p = 0,0501$) [23]. У большинства принявших участие в исследованиях EMPA-REG [25], CANVAS [21], DECLARE [26], CREDENCE [22] удалось сохранить функцию почек – рСКФ удерживалась на уровне ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Необходимо отметить, что у 7754 (20%) участников исходная рСКФ была < 60 мл/мин/1,73 м².

Пациенты со сниженной функцией почек достигли пропорционально большего снижения риска CCC, чем пациенты с сохраненной функцией почек, – на 23 и 9% соответственно (рис. 6) [8].

У получавших ингибиторы НГЛТ-2 количество госпитализаций по поводу СН было на 31–32% меньше, чем у применявших плацебо [23, 24], независимо от того, включали ли метаанализы три (исследования EMPA-REG, CANVAS, DECLARE) или четыре параметра (исследование CREDENCE) в первичную комбинированную конечную точку.

На рисунке 7 показано различие влияния трех ингибиторов НГЛТ-2 на риск CCC в возрастных стратах: моложе 65 лет и 65 лет и старше [27]. Количество пациентов



Критерий	Количество пациентов/всего		Количество событий на 1000 пациенто-лет		ОР (90%)	p для взаимодействия
	канаглифлозин	плацебо	канаглифлозин	плацебо		
Первичная комбинированная точка: терминальная стадия ХБП, двукратное повышение уровня креатинина, смерть от почечной недостаточности и сердечно-сосудистого события						
рСКФ на скрининге, мл/мин/1,73 м ²						0,11
30 и до < 45	119/657	153/656	72,2	95,4		0,75 (0,59–0,95)
45 и до < 60	56/640	102/639	33,4	63,1		0,52 (0,38–0,72)
60 и до < 90	70/905	85/904	29,9	36,5		0,82 (0,60–1,12)
Соотношение «альбумин/креатинин» в моче, мг/г						
≤ 1000	69/1185	88/1163	22,0	28,8		0,76 (0,55–1,04)
> 1000	176/1017	252/1036	69,6	100,8		0,67 (0,55–0,81)
Комбинированная почечно-специфическая точка: терминальная стадия ХБП, двукратное повышение уровня креатинина, смерть от почечной недостаточности						
рСКФ на скрининге, мл/мин/1,73 м ²						0,18
30 и до < 45	85/657	115/656	51,6	71,7		0,71 (0,53–0,94)
45 и до < 60	33/640	66/639	19,7	40,8		0,47 (0,31–0,72)
60 и до < 90	35/905	43/904	14,9	18,5		0,81 (0,52–1,26)
Соотношение «альбумин/креатинин» в моче, мг/г						
≤ 1000	29/1185	31/1163	9,2	10,2		0,90 (0,54–1,50)
> 1000	124/1017	193/1036	49,1	77,2		0,61 (0,49–0,76)

Рис. 4. Влияние канаглифлозина и плацебо на исходы в зависимости от рСКФ и соотношения «альбумин/креатинин» на момент скрининга

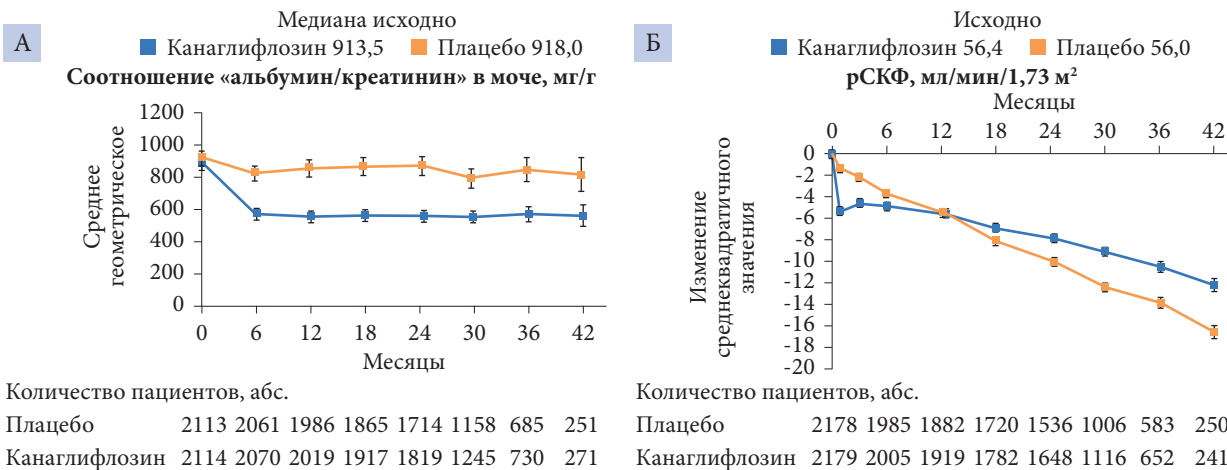


Рис. 5. Влияние канаглифлозина и плацебо на соотношение «альбумин/креатинин» (А) и рСКФ (Б)

с диабетом в возрасте 65 лет и старше составляло от 44,5–46,0% (в исследованиях EMPA-REG и DECLARE) до 60% (в исследовании CANVAS). У больных моложе 65 лет отношение рисков ССС достигло 0,95, 65 лет и старше – 0,83. Влияние на частоту ССС было значимым только у пациентов старшей возрастной группы.

Объединенные результаты четырех исследований: EMPA-REG, CANVAS, DECLARE и CREDENCE – продемонстрировали снижение риска достижения комбинированной конечной точки, включавшей диализ, трансплантацию и смерть вследствие болезни почек, на 33%,

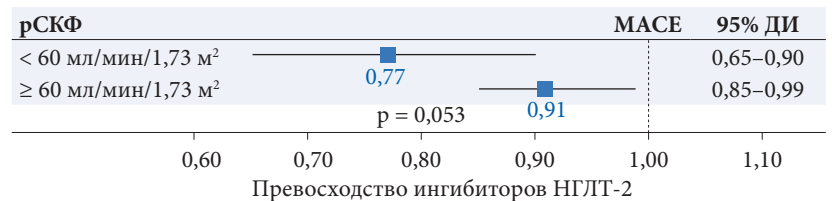


Рис. 6. Влияние ингибиторов НГЛТ-2 эмпаглифлозина, канаглифлозина и дапаглифлозина на сердечно-сосудистые события в зависимости от рСКФ на основании метаанализа результатов исследований EMPA-REG, CANVAS, DECLARE и CREDENCE

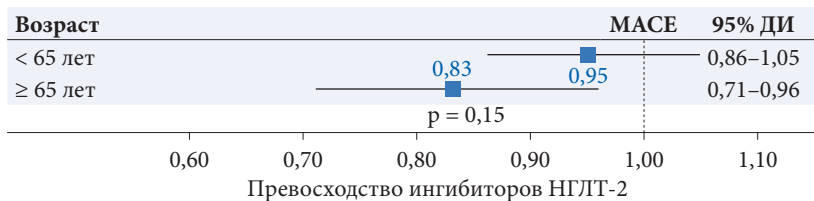


Рис. 7. Влияние ингибиторов НГЛТ-2 эмпаглифлозина, канаглифлозина и дапаглифлозина на риск сердечно-сосудистых исходов в зависимости от возраста пациентов на основании метаанализа результатов исследований EMPA-REG, CANVAS, DECLARE и CREDENCE

терминальной стадии ХБП на 35% и острой почечной недостаточности на 25%. Указанные эффекты носили устойчивый характер во всех исследованиях и в группах с разной рСКФ, включая группу с исходной рСКФ 30–45 мл/мин/1,73 м² [28].

В настоящее время ингибиторы НГЛТ-2, по крайней мере канаглифлозин, эмпаглифлозин и дапаглифлозин, являются антигипергликемическими средствами, которые обладают наиболее впечатляющими нефропротективными свойствами, оказывают положительный комбинированный эффект на альбуминурию, повышают рСКФ, снижают риск прогрессирования заболевания почек до терминальной стадии при применении в комплексной терапии с блокаторами РААС.

Ингибиторы НГЛТ-2 могут быть эффективны как для ранней [28], так и для поздней [29] профилактики ДБП. В сентябре 2019 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств одобрило канаглифлозин для снижения риска развития терминальной стадии ХБП, повышения уровня креатинина

в сыворотке крови в два раза, уменьшения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций по поводу СН у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей диабетической нефропатией с альбуминурией более 300 мг/г [11].

В России препарат Инвокана® зарегистрирован по показанию сахарный диабет 2 типа у взрослых в виде моно- и комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин, в том числе у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью снижения риска ССС (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта).

Заключение

Канаглифлозин (препарат Инвокана®) – один из наиболее хорошо изученных представителей ингибиторов НГЛТ-2. Данный класс препаратов особенно востребован у пациентов с кардиоренальными рисками, уже развившимися сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями, характерными для естественного течения СД 2 типа.

Помимо антигипергликемического действия канаглифлозин обладает дополнительными эффектами, такими как снижение массы тела (в среднем на 2–3 кг) и артериального давления (на 2–7 мм рт. ст.).

Вследствие инсулиннезависимого механизма действия препарат Инвокана® не вызывает развитие эпизодов гипогликемии, что особенно важно для пациентов старшей возрастной группы с тяжелой коморбидностью.

К преимуществам препарата также следует отнести хорошую сочетаемость с сахароснижающими препаратами других фармакологических групп, включая инсулин. ☼

Литература

1. Диабет можно победить. В России разрабатывается новая федеральная программа борьбы с распространенным заболеванием // <https://rg.ru/2021/04/14/v-rossii-razrabatyvaetsia-novaia-federalnaia-programma-borby-s-diabetom.html>.
2. Курникова И.А. Качество гликемического контроля в оценке формирования инсулиновой потребности у больных с коморбидной патологией на фоне сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 2. С. 118–127.
3. Gregg E.W., Hora I., Benoit S.R. Resurgence in diabetes-related complications // JAMA. 2019. Vol. 321. № 19. P. 1867–1868.
4. World Health Statistics 2019: Monitoring health for the SDGs // <https://www.who.int/gho/publications/worldhealthstatistics/2019/en/>. Accessed 23 Nov 2020.
5. Wright A.K., Suarez-Ortegon M.F., Read S.H. et al. Risk factor control and cardiovascular event risk in people with type 2 diabetes in primary and secondary prevention settings // Circulation. 2020. Vol. 142. № 20. P. 1925–1936.
6. Giugliano D., Meier J.J., Esposito K. Heart failure and type 2 diabetes: from cardiovascular outcome trials, with hope // Diabetes Obes. Metab. 2019. Vol. 21. № 5. P. 1081–1087.
7. Sacre J.W., Magliano D.J., Shaw J.E. Incidence of hospitalization for heart failure relative to major atherosclerotic events in type 2 diabetes: a meta-analysis of cardiovascular outcomes trials // Diabetes Care. 2020. Vol. 43. № 5. P. 2614–2623.
8. Giugliano D., Longo M., Scappaticcio L. et al. Sodium-glucose transporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications of type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. 2021. Vol. 20. № 1. P. 17.
9. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2019.
10. 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.
11. Riddle M.C. Standards of Medical Care in Diabetes – 2021 American Diabetes Association // Diabetes Care. 2021. Vol. 44. Suppl. 1. P. S1–S232.
12. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 29. P. 2315–2381.

Инвокана® канаглифлозин

Прими правильное решение



- Эффективнее других ИНГЛТ-2 в улучшении показателей углеводного обмена¹
- Показана для снижения риска серьёзных сердечно-сосудистых осложнений²

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инвокана*

Инвокана® (канаглифлозин); РУ— ЛП-002977; Лекарственная форма — таблетки, покрытые пленочной оболочкой; Фармакотерапевтическая группа — гипогликемическое средство для перорального применения — ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Показания: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии; в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения риска серьезных неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта). Противопоказания: гиперчувствительность к канаглифлозину или любому вспомогательному веществу препарата; сахарный диабет 1 типа (СД1); диабетический кетоацидоз (ДКА); почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1,73 м²; печеночная недостаточность тяжелой степени; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; хроническая сердечная недостаточность III – IV функционального класса (по классификации NYHA); беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при ДКА в анамнезе; у пациентов с высоким риском ампутации нижних конечностей на фоне терапии канаглифлозином (у пациентов с СД2 и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или наличием не менее 2-х факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний); у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет); у пациентов, принимающих гипотензивные препараты или «петлевые» диуретики; при артериальной гипотензии в анамнезе. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность. Применение канаглифлозина противопоказано в период беременности и грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь. Препарат Инвокана® следует принимать перорально 1 раз в сутки, предпочтительно до первого приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 100 мг 1 раз/сут. У пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин доза канаглифлозина может быть увеличена до 300 мг 1 раз/сут. В случае пропуска дозы ее следует принять как можно скорее, но не следует принимать двойную дозу в течение одного дня. Побочное действие. К частым и очень частым нежелательным реакциям относятся: гипогликемия в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины; запор, жажда, тошнота; полиурия или полилакирия; инфекция мочевых путей (пиелонефрит и уросепсис отмечались в пострегистрационном периоде); вульвовагинальный кандидоз; баланс; баланопостит; дислипидемия; повышение гематокрита. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные реакции (см полную инструкцию по медицинскому применению препарата). Передозировка. В случае передозировки необходимо проводить обычные поддерживающие мероприятия. Особые указания. Почечная недостаточность: эффективность канаглифлозина зависит от функции почек. Диабетический кетоацидоз (ДКА): следует с осторожностью применять препарат Инвокана® у пациентов с ДКА в анамнезе. Ампутация нижних конечностей: до начала лечения препаратом Инвокана® следует оценить факторы из анамнеза пациента, которые могут увеличить риск ампутации. Гипогликемия при одновременном применении с другими гипогликемическими препаратами: применение канаглифлозина в качестве монотерапии или дополнения к гипогликемическим средствам редко приводило к развитию гипогликемии. Снижение внутрисосудистого объема: канаглифлозин обладает мочегонным действием, вызывая осмотический диурез, что может привести к снижению внутрисосудистого объема. Повышение гематокрита: следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с повышенным гематокритом. Некротический фасциит промежности (гангрена Фурье): сообщения о некротическом фасциите промежности, очень редкой, требующей срочного хирургического вмешательства инфекции, были выявлены в рамках пострегистрационного наблюдения у пациентов с сахарным диабетом, получающих ингибиторы SGLT2. Лабораторный анализ мочи: вследствие механизма действия канаглифлозина, у пациентов, принимающих его, анализ мочи на глюкозу будет давать положительный результат. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациенты должны быть осведомлены о риске возникновения гипогликемии в случае применения канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или препаратами, усиливающими его секрецию, о повышенном риске развития НР, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема (постуральное головокружение) и об ухудшении способности управлять транспортными средствами и механизмами при развитии НР. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: Отпуск по рецепту.

*Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.
ИНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. 1. Zaccardi F et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2. diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016 Aug;18(8):783-94. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инвокана® ЛП 002977

RU-TNV-00001

MERCK

Владелец регистрационного удостоверения/организация,
принимающая претензии потребителей:
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:
Тел.: (495) 755-83-57
Факс: (495) 755-83-58

Реклама



13. Kramer C.K., Zinman B. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors and the treatment of type 2 diabetes // Annu. Rev. Med. 2019. Vol. 70. P. 323–334.
14. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes – 2018 // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. Suppl. 1. P. S105–S118.
15. American Diabetes Association. Older adults: standards of medical care in diabetes – 2020 // Diabetes Care. 2020. Vol. 43. Suppl. 1. P. S152–S162.
16. Krass I., Schieback P., Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review // Diabet. Med. 2015. Vol. 32. № 6. P. 725–737.
17. Gordon J., McEwan P., Idris I. et al. Treatment choice, medication adherence and glycemic efficacy in people with type 2 diabetes: a UK clinical practice database study // BMJ Open Diabetes Res. Care. 2018. Vol. 6. № 1. P. e000512.
18. Edelman S.V., Polonsky W.H. Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 11. P. 1425–1432.
19. Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G., Esposito K. Comment on Edelman and Polonsky. Type 2 Diabetes in the Real World: The elusive nature of glycemic control. Diabetes Care 2017;40:1425–1432 // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 2. P. e17.
20. Инструкция по медицинскому применению препарата Инвокана®, ГРПС, рег. номер: ЛП-002977 от 29.04.2020.
21. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 7. P. 644–657.
22. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 24. P. 2295–2306.
23. 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.
24. Giugliano D., Bellastella G., Longo M. et al. Relationship between improvement of glycaemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: a meta-analysis with meta-regression // Diabetes Obes. Metab. 2020. Vol. 22. № 8. P. 1397–1405.
25. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 4. P. 323–334.
26. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 4. P. 347–357.
27. Giugliano D., Longo M., Maiorino M.I. et al. Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials // Diabetes Res. Clin. Pract. 2020. Vol. 162. ID 108114.
28. Neuen B.L., Young T., Heerspink H.J.L. et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // Lancet Diabetes Endocrinol. 2019. Vol. 7. № 11. P. 845–854.
29. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383. № 15. P. 1436–1446.

The Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Prevention and Treatment of Cardiovascular and Renal Complications of Type 2 Diabetes Mellitus

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.

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

A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

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

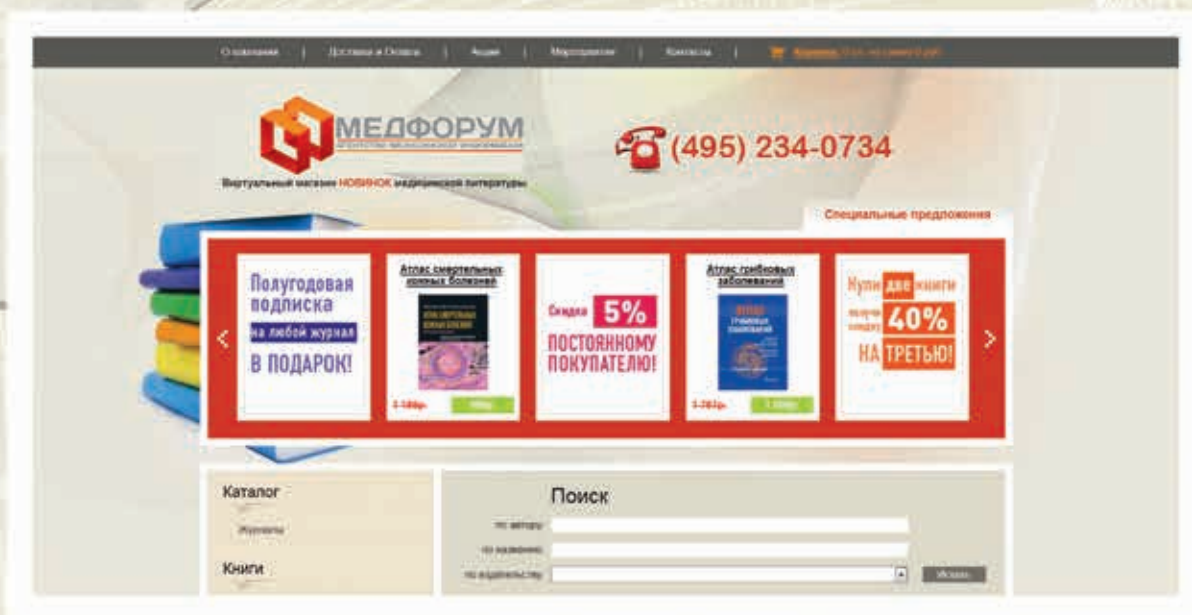
Since the second half of the XX century, the increase in the incidence of diabetes mellitus has become comparable to a non-infectious pandemic. As a result, attention to this direction of endocrinology has significantly increased. For more than a century, new pathogenetic mechanisms have been discovered, the classification of diabetes mellitus has been carried out, and new methods of its diagnosis and treatment have appeared.

The wide range of hypoglycemic drugs that exists today allows us to implement the basic medical principle ‘treat not the disease, but the patient’, it is to take into account the risks of both each patient and hypoglycemic drugs. Given the unsatisfied clinical need to prevent or at least contain the progression of complications of type 2 diabetes, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors may be of particular interest.

The article considers the general characteristics of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. Their place in modern treatment algorithms that emphasize a stratified approach to the choice of pharmacotherapy in patients with cardiovascular and renal risk, polymorbidity. The article presents the results of the CREDENCE study on this group drugs ability to improve the prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus with concomitant diseases of the cardiovascular system and kidneys, as well as the outcomes of the natural course of the disease.

Key words: type 2 diabetes mellitus, sodium-glucose cotransporter 2, study CREDENCE, Invokana

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Реклама

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



¹ Федеральный
медицинский
биофизический центр
им. А.И. Бурназяна

² Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования

Диабетическая амиотрофия: взгляд невролога

Е.В. Бриль, к.м.н.^{1, 2}, О.С. Зимнякова, к.м.н.¹, М.М. Юсупова, к.м.н.¹,
М.С. Марченкова¹

Адрес для переписки: Екатерина Витальевна Бриль, e.brill@inbox.ru

Для цитирования: Бриль Е.В., Зимнякова О.С., Юсупова М.М., Марченкова М.С. Диабетическая амиотрофия: взгляд невролога // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 13. С. 22–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-13-22-29

Диабетическая полиневропатия – одно из самых распространенных осложнений сахарного диабета. В статье рассмотрен клинический случай в отношении редкой формы диабетической полиневропатии – диабетической амиотрофии. Частота ее встречаемости у пациентов с диабетом составляет около 1%. Проанализированы причины сложности диагностики и дифференциальной диагностики, а также лечения патологии.

Ключевые слова: диабетическая невропатия, диабетическая амиотрофия, диабетическая торакоабдоминальная невропатия, сахарный диабет, неврологические осложнения сахарного диабета

Введение

Диабетическая невропатия – одно из самых распространенных осложнений сахарного диабета [1]. При диабетической невропатии могут поражаться разные отделы периферической нервной системы, что объясняет различие клинических проявлений.

Современная классификация диабетической невропатии представлена на рис. 1 [1].

Типичная форма дистальной симметричной полиневропатии обычно не вызывает трудностей с диагностикой как у неврологов, так и у эндокринологов. Сложности возникают при атипичных ее проявлениях. Необходимо также учитывать, что существуют и другие формы полиневропатий у пациентов с сахарным диабетом.

Среди недиабетических невропатий, ассоциированных с сахарным диабетом, выделяют следующие [1]:

- компрессионно-ишемические мононевропатии;
- хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП);
- радикулоплексопатия вследствие других причин;
- острые болезненные невропатии мелких волокон (лекарственно-индуцированные).

Вопрос о том, является ли диабет фактором риска ХВДП, остается открытым. Установлено, что у пациентов с диабетом риск развития ХВДП в 11 раз выше, чем у пациентов без диабета [2]. При этом частота ее

встречаемости одинакова как при сахарном диабете 1 типа, так и при сахарном диабете 2 типа.

Согласно результатам эпидемиологических исследований, вероятность развития диабета у пациентов с ХВДП в 20 раз выше, чем у лиц с другими неврологическими диагнозами (например, миастенией или боковым амиотрофическим склерозом) [3].

Следовательно, настороженность в отношении идентификации ХВДП должна быть как у неврологов, так и у эндокринологов. При ХВДП первой линией терапии считаются глюкокортикостероиды, однако у пациентов с сахарным диабетом предпочтение следует отдавать иммуноглобулину [3].

В диагностическом плане также важно учитывать, что до 50% диабетических периферических невропатий протекает бессимптомно.

В эпидемиологических исследованиях установлено, что у 25–62% пациентов с идиопатической периферической невропатией имеет место предиабет. У 11–15% лиц с предиабетом отмечена периферическая невропатия, у 13–26% – невропатическая боль [4, 5].

Раннее распознавание диабетической невропатии и обеспечение профилактического ухода за ногами позволят избежать травматизации.

Диагностика и лечение вегетативной невропатии, которая в значительной степени ассоциируется с повы-

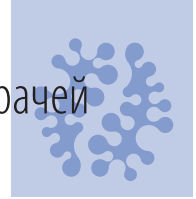


Рис. 1. Классификация диабетической невропатии

шенной смертностью больных сахарным диабетом, требует мультидисциплинарного подхода с привлечением разных специалистов – терапевта, кардиолога, эндокринолога, невролога [1].

В обзоре рассмотрена одна из редких атипичных форм диабетической полиневропатии, а именно диабетическая амиотрофия. Частота встречаемости патологии у пациентов с диабетом составляет около 1%.

Клинический случай

Описание

Пациент К., 57 лет, госпитализирован в отделение общей неврологии Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна с жалобами на боль и жжение в стопах, в области левого подреберья и эпигастрии с иррадиацией в правую часть спины, выраженную слабость в ногах, преимущественно в мышцах бедер (справа грубее), ограничение вследствие этого двигательного режима (невозможность подняться по лестнице).

За полгода до указанного события почувствовал сначала боль, затем слабость в мышцах бедра и ягодицы с правой стороны тела, после чего в течение месяца присоединились боль и слабость с левой стороны, снижение толерантности к физическим нагрузкам, чувство жжения в стопах. При этом отмечалось постепенное нарастание выраженности симптомов. За шесть месяцев потеря веса составила около 15 кг.

При первичном обращении к неврологу в поликлинике был выявлен сахарный диабет 2 типа. При однократном измерении глюкозы ее уровень составил

18–19 ммоль/л (гликированный гемоглобин – 8,9%).

Пациент был направлен к эндокринологу.

Назначена сахароснижающая терапия: Галвус в дозе 50 мг два раза в день и метформин в дозе 1000 мг два раза в день.

На фоне лечения стабилизировалась гликемия (уровень глюкозы в крови – 5,1–6,4 ммоль/л, гликированного гемоглобина – 4,8%).

При неврологическом обследовании выявлены слабость и асимметричная атрофия проксимальных мышц нижних конечностей. Отмечалась атрофия мышц левого бедра и слабость при сгибании левого бедра (L4/5), приведении бедра (L4/5) и разгибании колена (L2/5). Справа аналогичные симптомы были менее выражены. Коленные и ахилловы рефлексы отсутствовали с двух сторон. Зафиксированы также гипестезия по корешку L5, гиперестезия стоп с двух сторон. Кроме того, обнаружена гиперестезия в зоне грудных корешков Th5–7.

С целью дифференциальной диагностики ХВДП, дистальной сенсомоторной диабетической полиневропатии, радикулоплексопатии проведены магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового и грудного отделов позвоночника, люмбальная пункция и электронейромиография нервов нижних конечностей.

При проведении магнитно-резонансной томографии выявлена неспецифическая картина дегенеративно-дистрофических изменений.

Анализ спинномозговой жидкости показал небольшое повышение белка – до 0,5 г/л.



В ходе электронейромиографического исследования волокон малоберцовых, большеберцовых, бедренных нервов с обеих сторон, волокон локтевых нервов, сенсорных волокон обоих лучевых нервов обнаружены признаки асимметричного аксонально-демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон нервов ног и сенсорных волокон нервов рук.

Обсуждение

Подозрение на диабетическую пояснично-крестцовую радикулоплексопатию (диабетическую амиотрофию) возникает при наличии асимметричной прогрессирующей слабости в нижних конечностях с болевым синдромом в дебюте (рис. 2).

В данном случае дифференциальная диагностика ХВДП была затруднена.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия представляет собой иммуноопосредованное воспалительное заболевание, вовлекающее в патологический процесс нервные корешки, сплетения и периферические нервы. Типичный вариант ХВДП характеризуется нарастающей в течение как минимум восьми недель симметричной слабостью во всех конечностях (как дистально, так и проксимально), потерей чувствительности крупных волокон и снижением или отсутствием рефлексов [6].

В представленном случае у пациента наблюдалось асимметричное вовлечение проксимальных отделов нижних конечностей, при этом верхние конечности были интактны.

Исследования при диабетической амиотрофии должны быть направлены на исключение других причин, способных вызвать инфильтрацию сплетения или нерва (например, новообразования в органах таза).

Кроме того, у пациента К. присутствовали признаки торакоабдоминальной невропатии, которая по кли-

нике может напоминать боль при опоясывающем герпесе. Однако высыпаний у пациента не отмечалось.

В результате дообследования сделан вывод о наличии у больного К. нескольких форм полиневропатии:

- ✓ диабетической амиотрофии (диабетической пояснично-крестцовой радикулоплексопатии) (асимметричность начала, потеря веса, асимметричная атрофия мышц нижних конечностей с преимущественным проксимальным вовлечением);
- ✓ диабетической торакоабдоминальной невропатии (боль и жжение слева в подреберье и эпигастрии с иррадиацией в область спины справа, без высыпаний, заболевания желудочно-кишечного тракта исключены);
- ✓ диабетической дистальной симметричной полиневропатии (онемение, гиперестезия и жжение в стопах, признаки асимметричного аксонально-демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон нервов ног и сенсорных волокон нервов рук).

Диабетическая амиотрофия – монофазная асимметричная невропатия с острым или подострым началом длительностью от нескольких месяцев до двух лет.

Чаще всего диабетическая амиотрофия наблюдается у мужчин старше 50 лет, страдающих сахарным диабетом 2 типа [7].

Указанная патология может быть осложнением предиабета, а также результатом жесткого гликемического контроля у пациентов с впервые диагностированным диабетом.

Как было сказано выше, патология характеризуется асимметричным началом. Односторонняя боль в бедре или ягодице в дальнейшем распространяется на противоположную сторону. Страдают как сплетения, так и пояснично-крестцовые корешки, периферические нервы. Через несколько недель после появления боли развивается слабость и снижается масса тела. К моменту обращения к неврологу симптомы могут быть уже симметричными, что требует более тщательного сбора анамнеза для уточнения асимметрии в начале заболевания [8].

Распределение слабости и потери чувствительности зависит от вовлеченных пояснично-крестцовых корешков, но у большинства пациентов наблюдается как проксимальная, так и дистальная слабость и им требуется помощь при передвижении. В некоторых случаях также встречается поражение верхних конечностей или грудного отдела. Почти у всех больных после коррекции гипергликемии состояние улучшается самопроизвольно, но выздоровление происходит медленно, часто неполно. Около 10% через два года от начала заболевания требуется инвалидная коляска [7].

Большинству пациентов с диабетической амиотрофией на этапе обследования проводится магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника и чаще всего выявляются дегенеративные изменения, которые неизбежны в возрастной категории старше 50 лет. Поэтому важно проверить, соответствует ли картина моторного дефицита изменениям на изображениях. Могут обна-

Симптомы	Клинические признаки
<ul style="list-style-type: none"> ■ Боль сильная и глубокая, асимметричная ■ Слабость асимметричная, прогрессирующая ■ Похудание до 20–30 кг 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Асимметричная атрофия и слабость в конечности ■ Потеря рефлексов ■ Минимальная потеря чувствительности, если нет сопутствующей дистальной сенсорной невропатии
Дифференциальная диагностика	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Компрессия/инфильтрация (паранеопластическая инвазия/компрессия, забрюшинная гематома, артериальная (псевдоаневризма), абсцесс (например, туберкулез и сальмонеллы)) ■ Ятрогенные причины (постлучевая терапия, послеоперационный период) ■ Васкулиты/заболевания соединительной ткани ■ Саркоидоз ■ Инфекции (ВИЧ, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус Herpes zoster, болезнь Лайма и сифилис) ■ Амилоидоз и карциноматозный менингит 	

Рис. 2. Клинические проявления, которые позволяют заподозрить диабетическую амиотрофию и состояния, требующие дифференциальной диагностики



Таблица 1. Препараты первой линии, применяемые для лечения невропатической боли

Препараты	Рекомендации				Стартовая доза (эффективная и максимальная), мг
	AAN	NICE	EFNS	NeuPSIG IASP	
Габапентиноиды: ■ прегабалин ■ габапентин	Первая линия терапии				150 (300–600) 600 (1200–3600)
ТЦА: ■ amitриптилин ■ имипрамин ■ дезимипрамин	Вторая линия терапии	Первая линия терапии			10–25 (25–150)
СИОЗСН: ■ дулоксетин ■ венлафаксин	Вторая линия терапии	Первая линия терапии			30 (60–120) 37,5 (150–225)
Слабые опиоиды (трамадол)	Вторая линия терапии				50 (200–400)
Местные средства: ■ капсаицин ■ лидокаин	–	Вторая линия терапии	–		60 минут под наблюдением врача Применяется в месте боли 12 часов, 12 часов перерыв, максимум три патча одновременно

Примечание. ТЦА – трициклические антидепрессанты, СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

рживаться гиперинтенсивность в T2-режиме и усиление сигнала от пояснично-крестцовых корешков, сплетений и нервов, а также гиперинтенсивность в T2-режиме пораженных мышц [9]. Однако данные изменения отмечаются и при других заболеваниях (например, демиелинизирующей полиневропатии). Магнитно-резонансную томографию используют не для подтверждения диагноза «пояснично-крестцовая радикулопатия», а для исключения других причин, таких как компрессия сплетения или злокачественная инфильтрация.

Электронейромиография позволяет обнаружить мультифокальный процесс, затрагивающий пояснично-крестцовое сплетение, нервные корешки и периферические нервы (изменение периферической денервации). Исследование спинномозговой жидкости при типичных случаях, как правило, не требуется, однако оно может выявить повышение уровня белка до 2 г/л без цитоза, что позволяет заподозрить ХВДП [9].

В настоящее время выделяют следующие клинические варианты диабетической амиотрофии [3]:

- безболезненная диабетическая моторная невропатия, которая характеризуется более симметричной слабостью, поражающей нижние и верхние конечности, что может быть ошибочно принято за ХВДП [10];
- цервикальная диабетическая полирадикулопатия [11];
- торакоабдоминальная невропатия, которая может возникать изолированно или быть связана с диабетической амиотрофией и диабетической сенсорной полиневропатией [11].

Лечение диабетической полиневропатии в целом и диабетической амиотрофии в частности

Лечение диабетической полиневропатии, а тем более диабетической амиотрофии, является сложной задачей.

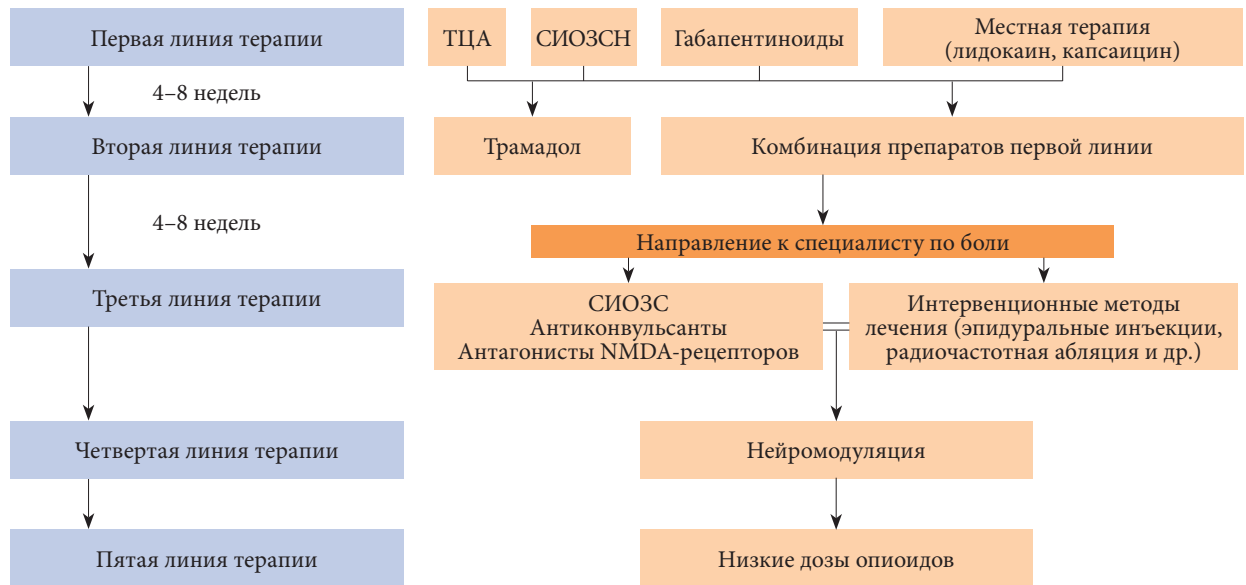
За последние годы опубликовано множество руководств по ведению пациентов с диабетической полиневропатией [12–14]. В некоторых из них подходы к выбору препаратов первой и второй линии при лечении невропатической боли различаются (табл. 1).

Необходимо напомнить, что при клинических признаках диабетической полиневропатии пациент должен быть отнесен к группе риска развития язвы стопы и обучен уходу за стопами [15].

Гликемический контроль. Жесткий контроль уровня глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом 1 типа снижает риск развития диабетической полиневропатии на 60% [16]. Однако при сахарном диабете 2 типа агрессивный гликемический контроль не оказывает значимого влияния на указанный риск [17].

Облегчение боли. Периферическая невропатия является наиболее распространенным типом диабетической невропатической боли [18]. Перед назначением препаратов необходимо убедиться, что симптомы вызваны именно невропатической болью, поскольку дискомфорт может быть связан и с другими причинами, в частности с деформацией суставов, язвой стопы и синдромом беспокойных ног. Отрицательные симптомы, такие как онемение и чувство холода, не поддаются лечению препаратами, используемыми при невропатической боли.

Рекомендации экспертов Американской академии неврологии (American Academy of Neurology – AAN), Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies – EFNS), Специальной группы по невропатической боли Международной ассоциации по изучению боли (Neuropathic Pain Special Interest Group International Association for the Study of Pain – NeuPSIG IASP) и Национального института здравоохранения и передового опыта (National Institute for Health and Care



Примечание. ТЦА – трициклические антидепрессанты, СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, NMDA-рецепторы – ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспаратат.

Рис. 3. Алгоритм лечения невропатической боли

Excellence – NICE) одинаковы в том, что препаратами первой линии являются габапентиноиды (габапентин и прегабалин).

В 2019 г. был опубликован алгоритм терапии невропатической боли (рис. 3) [19]. Препараты, применяемые для лечения, перечислены в табл. 1.

Иммунотерапия при диабетической амиотрофии. Обнаружение при биопсии икроножных нервов у пациентов с диабетической амиотрофией признаков иммуноопосредованного микроваскулита [20] позволило предположить, что иммунотерапия может быть эффективной для уменьшения боли и повышения силы в конечностях [21]. Однако в настоящее время нет ни одного рандомизированного двойного слепого исследования, подтвердившего положительный или отрицательный эффект какой-либо иммунотерапии (иммуноглобулины, глюкокортикостероиды, плазмаферез) [22].

Тем не менее есть небольшое количество исследований, чаще представляющих собой описание серии случаев, с оценкой ответа на такое лечение. В одном из наблюдательных исследований после получения метилпреднизолона в дозе 500 мг в течение двух дней и далее один раз каждые две недели в течение трех месяцев отмечено выраженное уменьшение боли в первые дни от начала лечения [23]. Чем раньше начиналась терапия, тем лучше был результат. Однако в нескольких эпизодах введение гормонов сопровождалось преходящей гипергликемией, которая требовала назначения инсулина. В других исследованиях, оценивавших эффект введения иммуноглобулина и проведения плазмафереза, также показано улучшение состояния пациентов [24, 25].

Поскольку для естественного течения диабетической амиотрофии свойственно спонтанное улучшение,

нельзя однозначно сказать, улучшила ли иммунотерапия состояние больных.

В рассмотренном клиническом случае было принято решение о назначении иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг в/в № 5, а также трамадола, дулоксетина для уменьшения невропатической боли, курса альфа-липовоевой кислоты (АЛК). Это привело к некоторому уменьшению болевого синдрома к концу терапии, а через месяц отмечалось нарастание силы в проксимальных отделах нижних конечностей.

Альфа-липовоевая кислота воздействует на патогенез диабетической полиневропатии. Ее эффект связывают с антиоксидантным действием. АЛК восстанавливает уровень глутатиона, предотвращает перекисное окисление липидов, увеличивает активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и каталаза в периферических нервах, улучшает кровоток, а также поглощает избыток и улучшает метаболизм глюкозы в периферических нервах, увеличивая скорость проведения возбуждения по нервам [26–28]. Помимо этого она корректирует дефицит нейропептидов (нейропептида Y и вещества P) в спинном мозге [29] и подавляет активацию NF-kB в периферических нервах [30], оказывая нейропротективное воздействие, а также уменьшает гипералгезию [31, 32].

Эффективность АЛК при диабетической полиневропатии подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях (класс доказательности Ib) (табл. 2). В одних исследованиях (их большинство) АЛК вводили перорально [33–37], в других – внутривенно [38–40]. Через три – пять недель терапии значительно уменьшились невропатические симптомы (боль, ощущение жжения, парестезии, онемение)

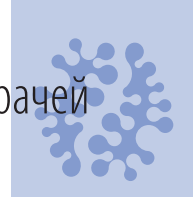


Таблица 2. Доказательная база эффективности и безопасности альфа-липоевой кислоты при диабетической полиневропатии

Основные клинические исследования	Результаты
ALADIN I–III DEKAN ORPIL SYDNEY I и II NATHAN 1 и 2	Оказывает благоприятное воздействие на нервные волокна Позволяет достичь долговременного улучшения функции нервов, особенно в нижних конечностях Даже кратковременная терапия уменьшает основные симптомы диабетической невропатии, в том числе боль Доказана эффективность длительной терапии Способствует уменьшению глюкозы в крови и инсулинорезистентности, увеличению синтеза гликогена Оптимальный профиль безопасности

и улучшились клинические признаки (восприятие вибрации, температуры, мышечная сила).

При ретроспективном анализе данных некоторых пациентов, участвовавших в исследовании ALADIN II [33], установлено, что пероральный прием АЛК в дозах 600 и 1200 мг/сут привел к значительному улучшению моторной и сенсорной проводимости через два года.

Самым продолжительным контролируемым клиническим исследованием АЛК стало исследование NATHAN 1 [37]. В нем оценивали эффективность и безопасность четырехлетней терапии АЛК в дозе 600 мг/сут при диабетической полиневропатии. Первичной конечной точкой был определенный общий балл по Шкале оценки нарушения невропатии в нижних конечностях (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs) и семи нейрофизиологическим тестам. Установлено, что пероральный прием АЛК не влиял на результаты конечной точки. Однако наблюдалось снижение прогрессирования невропатических симптомов и субъективное улучшение состояния. Терапия переносилась пациентами хорошо. Существенных побочных явлений не зафиксировано.

Важно отметить, что внутривенное введение АЛК в дозе 600 мг/сут в течение трех недель приводило к значительному и клинически значимому снижению невропатической боли, но степень улучшения была несколько ниже, чем при пероральном применении в той же дозе через три – пять недель [41, 42].

Альфа-липоевая кислота обладает тремя дополнительными преимуществами перед лицензированными в настоящее время анальгетиками, используемыми для симптоматического обезболивания:

- лучше переносится;
- быстрее действует;
- снижает не только боль, но и парестезии, онемение наряду с положительным влиянием на сенсорный дефицит и мышечную силу.

Эффективность в сочетании с отсутствием серьезных побочных эффектов также отличают АЛК от широко используемых анальгетиков, например дулоксетина. Недавно сообщалось, что в 16% случаев отказ от дулоксетина был обусловлен плохой переносимостью [43].

В повседневной клинической практике АЛК является предпочтительной у пациентов [44]:

- ✓ с невропатическими симптомами (парестезии и онемение в сочетании с болью);
- ✓ сопутствующими заболеваниями (ожирение, хроническая почечная недостаточность, тяжелое заболевание печени, ишемическая болезнь сердца и вегетативная дисфункция), у которых применение других анальгетиков менее предпочтительно [45, 46];
- ✓ ранними невропатическими признаками диабетической полиневропатии, у которых регресс симптомов наиболее вероятен по сравнению с пациентами с тяжелым и длительным течением заболевания;
- ✓ кардиоваскулярной вегетативной невропатией.

Согласно результатам ретроспективного исследования реальной клинической практики, проведенного в Германии, переход от длительного применения АЛК к центральному анальгетическим препаратам, таким как габапентин, при болезненной диабетической невропатии был связан со значительно более высокой частотой побочных эффектов, амбулаторных посещений врача и ежедневными затратами на лечение [47, 48].

В настоящее время внутривенное введение АЛК определено Торонтской группой экспертов по диабетической невропатии как единственное лечение, ориентированное на патогенез, эффективность которого подтверждена в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализах [12].

Заключение

Существует ряд неудовлетворенных потребностей в лечении болезненной диабетической полиневропатии. К ним относят недостаток хорошо спланированных рандомизированных контролируемых клинических исследований и данных о долгосрочной эффективности используемых агентов. Наконец, не хватает правильно спланированных исследований для оценки нефармакологических подходов к лечению болезненной диабетической полиневропатии. 🌐



Литература

1. 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.
2. Sharma K.R., Cross J., Farronay O. et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus // *Arch. Neurol.* 2002. Vol. 59. № 5. P. 758–765.
3. Rajabally Y.A., Stettner M., Kieseier B.C. et al. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes – diagnosis and management // *Nat. Rev. Neurol.* 2017. Vol. 13. № 10. P. 599–611.
4. Ziegler D., Papanas N., Vinik A.I., Shaw J.E. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes // *Handb. Clin. Neurol.* 2014. Vol. 126. P. 3–22.
5. Papanas N., Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? // *Curr. Diab. Rep.* 2012. Vol. 12. № 4. P. 376–383.
6. Gorson K.C., van Schaik I.N., Merkies I.S.J. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010. Vol. 15. № 4. P. 326–333.
7. Dyck P.J., Windebank A.J. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment // *Muscle Nerve*. 2002. Vol. 25. № 4. P. 477–491.
8. Dyck P.J., Norell J.E., Dyck P.J. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy // *Neurology*. 1999. Vol. 53. № 9. P. 2113–2121.
9. Filosto M., Pari E., Cotelli M. et al. MR neurography in diagnosing nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy // *J. Neuroimaging*. 2013. Vol. 23. № 4. P. 543–544.
10. Garcés-Sánchez M., Laughlin R.S., Dyck P.J. et al. Painless diabetic motor neuropathy: a variant of diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy? // *Ann. Neurol.* 2011. Vol. 69. № 6. P. 1043–1054.
11. Massie R., Mauermann M.L., Staff N.P. et al. Diabetic cervical radiculoplexus neuropathy: a distinct syndrome expanding the spectrum of diabetic radiculoplexus neuropathies // *Brain*. 2012. Vol. 135. Pt. 10. P. 3074–3088.
12. 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.
13. 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.
14. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // *Eur. J. Neurol.* 2010. Vol. 17. № 9. P. 1113–1113e88.
15. Lavery L.A., Wunderlich R.P., Tredwell J.L. et al. Disease management for the diabetic foot: effectiveness of a diabetic foot prevention program to reduce amputations and hospitalizations // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005. Vol. 70. № 1. P. 31–37.
16. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
17. Martin C.L., Albers J., Herman W.H. et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 2. P. 340–344.
18. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 629–638.
19. 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.
20. Kawamura N., Dyck P.J., Schmeichel A.M. et al. Inflammatory mediators in diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy // *Acta Neuropathol.* 2008. Vol. 115. № 2. P. 231–239.
21. Tamburin S., Zanette G. Intravenous immunoglobulin for the treatment of diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy // *Pain Med.* 2009. Vol. 10. № 8. P. 1476–1480.
22. Chan Y.C., Lo Y.L., Chan E.S. Immunotherapy for diabetic amyotrophy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 7. № 7. CD006521.
23. Kilfoyle D., Kelkar P., Parry G.J. Pulsed methylprednisolone is a safe and effective treatment for diabetic amyotrophy // *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2003. Vol. 4. № 4. P. 168–170.
24. Krendel D.A., Costigan D.A., Hopkins L.C. Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus // *Arch. Neurol.* 1995. Vol. 52. № 11. P. 1053–1061.
25. Pascoe M.K., Low P.A., Windebank A.J., Litchy W.J. Subacute diabetic proximal neuropathy // *Mayo Clin. Proc.* 1997. Vol. 72. № 12. P. 1123–1132.
26. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. 1995. Vol. 18. № 8. P. 1160–1167.
27. Nickander K.K., McPhee B.R., Low P.A., Tritschler H. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy // *Free Radic. Biol. Med.* 1996. Vol. 21. № 5. P. 631–639.
28. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes*. 2000. Vol. 49. № 6. P. 1006–1015.



29. Garrett N.E., Malcangio M., Dewhurst M., Tomlinson D.R. Alpha-Lipoic acid corrects neuropeptide deficits in diabetic rats via induction of trophic support // *Neurosci. Lett.* 1997. Vol. 222. № 3. P. 191–194.
30. Bierhaus A., Chevion S., Chevion M. et al. Advanced glycation end product induced activation of NF-kB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells // *Diabetes.* 1997. Vol. 46. № 9. P. 1481–1490.
31. Mitsui Y., Schmelzer J.D., Zollman P.J. et al. Alpha-lipoic acid provides neuroprotection from ischemia reperfusion injury of peripheral nerve // *J. Neurol. Sci.* 1999. Vol. 163. № 1. P. 11–16.
32. Cameron N.E., Jack A.M., Cotter M.A. Effect of alpha-lipoic acid on vascular responses and nociception in diabetic rats // *Free Radic. Biol. Med.* 2001. Vol. 31. № 1. P. 125–135.
33. Reljanovic M., Reichel C., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy* // *Free Radic. Res.* 1999. Vol. 31. № 3. P. 171–179.
34. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy // *Diabet. Med.* 1999. Vol. 16. № 12. P. 1040–1043.
35. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie* // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
36. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
37. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
38. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia.* 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
39. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy* // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
40. Ametov A., Barinov A., O'Brien P. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
41. Камчатнов П.П., Чугунов А.В., Евзельман М.А. Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете // *Нервно-мышечные болезни.* 2016. Т. 6. № 2. С. 20–26.
42. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A. et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 2012. ID 456279.
43. Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 1. CD007115.
44. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy // *Expert Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15. № 18. P. 2721–2731.
45. Boulton A.J., Kempner P., Ametov A., Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2013. Vol. 29. № 5. P. 327–333.
46. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008. Vol. 24. Suppl. 1. P. S52–S57.
47. Boulton A.J.M., Kempner P., Ametov A., Ziegler D. Поиск патогенетической терапии диабетической дистальной симметричной полинейропатии // *Нервно-мышечные болезни.* 2013. № 3. С. 8–15.
48. Ruessmann H.J., German Society of outpatient diabetes centres AND (Arbeitsgemeinschaft niedergelassener diabetologisch ta tiger Arzte e.V.). Switching from pathogenetic treatment with alpha-lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients // *J. Diabetes Complications.* 2009. Vol. 23. № 3. P. 174–177.

Diabetic Amyotrophy: a Neurologist's View

E.V. Bril, PhD^{1, 2}, O.S. Zimnyakova, PhD¹, M.M. Yusupova, PhD¹, M.S. Marchenkova¹

¹ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Ekaterina V. Bril, e.brill@inbox.ru

Diabetic polyneuropathy is one of the most common complications of diabetes mellitus.

On the specific example in the article the development of a rare form of diabetic polyneuropathy – diabetic amyotrophy is discussed. The frequency of its occurrence in patients with diabetes is about 1%.

Analyzed the diagnosis and differential diagnosis complexity, as well as the treatment of this pathology.

Key words: *diabetic neuropathy, diabetic amyotrophy, diabetic thoracoabdominal neuropathy, diabetes mellitus, neurological complications of diabetes mellitus*



Акромегалия: ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

И.А. Иловайская, д.м.н.

Адрес для переписки: Ирэна Адольфовна Иловайская, irena.ilov@yandex.ru

Для цитирования: Иловайская И.А. Акромегалия: подходы к оптимизации медикаментозного лечения // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 13. С. 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-13-30-34

Акромегалия является хроническим заболеванием, которое часто требует длительного медикаментозного лечения.

Основной группой препаратов при акромегалии считаются аналоги соматостатина первого поколения – октреотид и ланреотид. Возможно также применение агониста дофаминовых рецепторов каберголина. С 2018 г. в России зарегистрирован еще антагонист гормона роста пэгвисомант.

Целью медикаментозной терапии признана нормализация уровня инсулиноподобного фактора роста 1, поэтому принципиально важно мониторировать этот показатель.

Если на фоне применения октреотида или ланреотида в максимальных дозах в течение 3–12 месяцев уровень инсулиноподобного фактора роста 1 не нормализуется, необходима оптимизация терапии.

В случае полной резистентности к аналогам соматостатина возможно переключение на пэгвисомант, а также активное нейрохирургическое и/или радиохирургическое вмешательство. При частичной резистентности оправданно назначение комбинированной терапии аналогами соматостатина и каберголином/пэгвисомантом.

В статье обсуждаются и обосновываются различные варианты оптимизации медикаментозного лечения акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, октреотид, ланреотид, пэгвисомант, биохимический контроль

Введение

Акромегалия – хроническое заболевание, в основе патогенеза которого лежит гиперсекреция соматотропного гормона, или гормона роста (ГР), и ассоциированная с ней гиперпродукция инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). В подавляющем большинстве случаев причиной акромегалии является опухоль гипофиза – соматотропинома [1, 2].

Длительный избыток ГР и ИФР-1 способствует многочисленным патологическим изменениям органов и тканей, что в свою очередь приводит к значительному ухудшению качества жизни и сокращению ее продолжительности [3]. Главными целями лечения акромегалии являются [1–3]:

- достижение целевых значений ГР и ИФР-1, то есть таких уровней ГР и/или ИФР-1, при которых отмечается регресс клинических симптомов (биохимический контроль);
- полное или частичное уменьшение объема соматотропиномы или стабилизация объема опухоли гипофиза

для устранения риска развития симптомов, связанных со сдавлением окружающих структур (головные боли, гипопитуитаризм, сдавление хиазмы и др.).

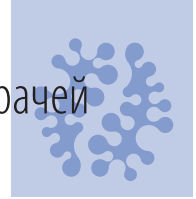
Критериями достижения биохимического контроля акромегалии признаны [1–4]:

- ✓ уровень ГР $\leq 2,5$ нг/мл;
- ✓ подавление секреции ГР $< 1,0$ нг/мл в ходе теста с нагрузкой глюкозой;
- ✓ уровень ИФР-1, соответствующий полу и возрасту пациента.

Биохимические критерии эффективности лечения

В зависимости от применяемых методов лечения используются один или несколько биохимических критериев контроля акромегалии (таблица).

После нейрохирургического удаления соматотропиномы главным показателем активности акромегалии будет концентрация ГР при случайном определении и после нагрузки глюкозой, которая оценивается в первые не-



дели после проведенного вмешательства [1, 2, 5, 6]. Как уже говорилось выше, целями лечения акромегалии являются достижение уровня ГР $\leq 2,5$ нг/мл и нормализация ИФР-1, а не снижение показателей по сравнению с исходными. С современных позиций критерием успешного радикального нейрохирургического вмешательства служит не только отсутствие видимых участков опухолевой ткани на контрольных снимках магнитно-резонансной томографии, но и достижение целевых гормональных показателей. Оптимальным периодом для оценки радикальности выполненной операции, исследования уровней ГР и ИФР-1, проведения магнитно-резонансного контроля опухоли гипофиза считается 12–24 недели (три – шесть месяцев) после нейрохирургического вмешательства [1–3]. При обследовании также можно уточнить состояние других гипофизарных функций, чтобы исключить наличие послеоперационного гипопитуитаризма.

Если целевые значения ГР и ИФР-1 достигнуты, далее проводится мониторинг только уровня ИФР-1, причем ежегодно.

В противном случае назначается медикаментозная терапия. На фоне *медикаментозного лечения аналогами соматостатина длительного действия* реакция ГР на нагрузку глюкозой может оставаться патологической, поэтому пробу обычно не проводят у пациентов, получающих данные препараты. В такой ситуации для оценки биохимического ответа принципиальное значение имеют показатели ИФР-1 и ГР при случайном определении, которые обычно исследуются каждые три месяца [1–3]. Если аналоги соматостатина назначались в качестве первой линии лечения, дополнительным критерием эффективности является уменьшение объема опухоли на 20% и более от исходного через 12 месяцев [7].

На фоне *медикаментозного лечения антагонистом гормона роста пэгвисомантом* уровень гормона роста не определяется в принципе, так как таковое не влияет на его концентрацию. В этом случае главным биохимическим показателем будет концентрация ИФР-1 [2–4]. Пэгвисомант не влияет на объем опухоли гипофиза, поэтому уменьшения объема соматотропиномы на фоне терапии не ожидается. Магнитно-резонансный контроль опухолевой ткани проводится для исключения ее роста. После проведения *радиохирургии* до наступления эффекта пациенту обычно назначают медикаментозное лечение. Соответственно биохимические критерии будут применяться в зависимости от вида медикаментозной терапии.

Место медикаментозной терапии

Показаниями для назначения медикаментозной терапии являются [1–4]:

- недостижение целевых уровней ГР и ИФР-1 после проведения нейрохирургического вмешательства;
- период после проведения облучения опухоли, до наступления эффекта от лучевого лечения и достижения целевых показателей гормонов;
- маловероятность радикального удаления опухоли, крайне высокий анестезиологический риск или отказ пациента от операции;
- улучшение соматического состояния перед проведением нейрохирургического лечения.

Критерии биохимического контроля, применяющиеся при различных методах лечения акромегалии

Критерий	Нейрохирургия	Аналоги соматостатина	Пэгвисомант
ГР $\leq 2,5$ нг/мл	+ ¹	+ ²	-
ГР $< 1,0$ нг/мл в ходе теста с нагрузкой глюкозой	+ ¹	-	-
ИФР-1, соответствующий полу и возрасту пациента	+ ²	+ ²	+ ³

¹ Оценка проводится через 1–12 недель после проведенного вмешательства.

² Оценка проводится каждые три – шесть месяцев после проведенного вмешательства/начала терапии.

³ Оценка проводится каждые четыре – шесть недель на этапе титрации дозы, каждые три – шесть месяцев по достижении нормального уровня.

Основной группой препаратов, использующихся в лечении акромегалии, считаются аналоги соматостатина.

Соматостатин, природный гипоталамический гормон, тормозит продукцию ГР гипофизом и пролиферацию соматотрофов. В клинической практике использовать соматостатин невозможно из-за быстрого ферментативного расщепления (период полужизни – две-три минуты), необходимости внутривенного инфузионного введения и феномена рикошета, когда уровень ГР после процедуры значительно повышается относительно исходного значения. Именно поэтому были разработаны аналоги соматостатина длительного действия, которые можно вводить пациентам не чаще одного раза в 28 дней [8, 9].

Длительный опыт использования депонированных форм аналогов соматостатина показал, что такое лечение улучшает качество и продолжительность жизни пациентов с акромегалией независимо от степени тяжести заболевания [8–15]. На фоне лечения октреотидом пролонгированного высвобождения уровня ГР $\leq 2,5$ нг/мл и нормализации ИФР-1 достигали 60 и 59% пациентов, ланреотидом аутожелем – 62 и 49% соответственно [16]. При использовании одновременно двух целевых критериев частота биохимического ответа оказалась несколько ниже и в среднем составила около 50%, так как у части больных наблюдалось достижение только одного критерия.

Аналоги соматостатина длительного действия одинаково эффективны как во второй (после нерадикальной аденомэктомии), так и в первой линии лечения [1–4, 9–16]. Не случайно многие международные эксперты предлагают назначать первичную медикаментозную терапию при макроаденомах гипофиза с распространением за пределы турецкого седла (особенно с латероселлярным распространением), но без хиазмального синдрома и/или ликвореи, то есть в тех случаях, когда не требуется срочного оперативного вмешательства и вероятность радикального удаления низка [17]. Это позволяет избежать нейрохирургических осложнений и улучшить состояние пациентов при невозможности выполнения оперативного вмешательства.

Рекомендации об использовании аналогов соматостатина для предоперационной подготовки противоречивы. В настоящее время нет доказательной базы в отношении увеличения частоты радикального удаления опухоли гипофиза после предварительного лечения аналогами соматостатина [18–20]. При невозможности быстрого выполнения нейрохирургического вмешательства в экс-



пертном центре, а также при длительном ожидании такового целесообразно назначать аналоги соматостатина для улучшения самочувствия больных [21].

Побочные неблагоприятные явления аналогов соматостатина представлены местными реакциями (припухлость и высыпания в месте инъекции), уменьшением частоты сердечных сокращений, преходящими болями в животе, тошнотой, метеоризмом, стеатореей [9]. Они наиболее выражены после первого введения препарата и регрессируют при продолжении лечения. У 62% пациентов длительное использование аналогов соматостатина может приводить к холестазу, расширению желчного протока и образованию желчных камней, что требует контрольных ультразвуковых обследований, раннего назначения хирургического лечения желчекаменной болезни [22].

Для лечения акромегалии также применяются агонисты дофаминовых рецепторов, препаратом выбора среди которых является каберголин [1–4, 23, 24]. Каберголин зарегистрирован для лечения гиперпролактинемии, назначение при акромегалии является off-label.

Агонистам дофаминовых рецепторов отводится вспомогательная роль в связи с более низкой эффективностью по сравнению с аналогами соматостатина. Так, применение каберголина в качестве монотерапии способствовало нормализации уровня гормонов не более чем у 10% пациентов, и то при условии умеренного увеличения ИФР-1 (в пределах двукратного превышения верхней границы референсных значений) [23, 24]. На сегодняшний день это единственный вид пероральной терапии акромегалии. Он актуален для больных пожилого возраста, с умеренным повышением ГР и ИФР-1, отказывающихся от инъекций [1, 2, 23, 24].

Эффективность аналогов соматостатина и каберголина ограничена наличием соматостатиновых рецепторов подтипов 2 и 5, дофаминовых рецепторов подтипа 2 в ткани опухоли и некоторыми другими молекулярно-генетическими особенностями соматотропиномы [25]. В 2018 г. в России для лечения акромегалии зарегистрирован антагонист гормона роста пэгвисомант, который блокирует действие избыточных концентраций ГР в периферических тканях [26].

Пэгвисомант представляет собой видоизмененный гормон роста, который более продолжительно связывается с рецептором к гормону роста без активации передачи биологического сигнала.

Эффекты пэгвисоманта не зависят от особенностей опухолевой ткани. Препарат может быть назначен пациентам, не ответившим на лечение аналогами соматостатина и/или каберголином [1–4, 27–29].

Пэгвисомант способствовал нормализации уровня ИФР-1 у 75–90% пациентов с акромегалией [27–29].

Среди нежелательных эффектов пэгвисоманта отмечено повышение концентрации печеночных ферментов. Именно поэтому у пациентов, получающих пэгвисомант, требуется мониторинг уровня ферментов печени каждый месяц в течение полугодия после старта терапии, затем каждые шесть месяцев при продолжении лечения. В случае повышения уровня ферментов печени в три раза и более пэгвисомант отменяют.

Тактика оптимизации

После старта терапии аналогами соматостатина, с учетом времени достижения равновесной терапевтической концентрации вещества в крови, уровни ГР и ИФР-1 следует определять каждые три месяца в течение первого года. В первые три месяца лечения отмечается максимально возможное снижение уровней ГР и ИФР-1. Это можно считать предиктором эффективности дальнейшего лечения аналогами соматостатина первого поколения [29, 30]. Тем не менее международные эксперты рекомендуют оценивать ответ на лечение через 12 месяцев от его начала [16]. По типу ответа на лечение аналогами соматостатина первого поколения пациентов с акромегалией условно подразделяют:

- ✓ на чувствительных – достигших целевых показателей ГР и ИФР-1 и демонстрирующих значимое уменьшение объема соматотропиномы;
- ✓ частично резистентных – не достигших целевых показателей, но продемонстрировавших снижение уровней ГР и ИФР-1 на 50% и более от исходных;
- ✓ полностью резистентных – тех, у кого не отмечается значимого снижения уровней ГР и ИФР-1.

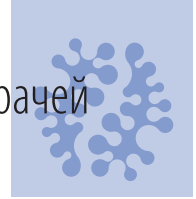
У чувствительных пациентов (достижение целевых уровней ГР и/или ИФР-1) лечение продолжается тем же препаратом в той же дозе.

У резистентных больных (уровни ГР и/или ИФР-1 не снизились на 50% и более от исходного в течение первых 3–12 месяцев лечения аналогами соматостатина первого поколения в максимальных дозах) продолжать терапию нерационально. В этой ситуации возможными опциями для оптимизации терапии в условиях российской клинической практики будут:

- переключение на пэгвисомант, особенно у пациентов с нарушениями углеводного обмена;
- нейрохирургическое вмешательство, если медикаментозная терапия была терапией первой линии;
- радиохирургическое лечение.

Международные эксперты также рекомендуют рассмотреть возможность переключения на пасиреотид длительного действия [31], однако этот препарат не зарегистрирован в России для лечения акромегалии. Нейрохирургическое и/или радиохирургическое вмешательство показано пациентам, у которых требуется контроль массы опухолевой ткани. Если радикальное удаление соматотропиномы невозможно даже в условиях специализированного центра, оправданно комбинированное лечение – удаление максимально возможного объема опухолевой массы, радиохирургическое воздействие на остаточную ткань и назначение пэгвисоманта после оперативного вмешательства.

Пэгвисомант вводят подкожно, ежедневно. На старте терапии одновременная нагрузочная доза составляет 80 мг, что позволяет быстрее достичь терапевтической концентрации препарата в крови. Обычная доза для начала лечения – 10 мг/сут. Дозу титруют каждые четыре – шесть недель, исходя из уровня ИФР-1. Если его содержание не снизилось до референсных значений, дозу увеличивают на 5 мг/сут. Максимальная разрешенная доза пэгвисоманта – 30 мг/сут. Если целевые уровни ГР и/или ИФР-1 не достигнуты, но их значения снизились на 50% и более, имеет смысл продолжать лечение аналогами соматостатина в максимальных дозах.



Дополнительными опциями оптимизации терапии у частично резистентных пациентов могут быть:

- повышение дозы аналогов соматостатина первого поколения;
- комбинированная терапия аналогами соматостатина и каберголином;
- комбинированная терапия аналогами соматостатина и пэгвисомантом.

Повышение дозы октреотида длительного действия до 40–60 мг в 28 дней приводило к достижению целевых уровней ГР и ИФР-1 еще у 25–30% больных, частично ответивших на лечение октреотидом в дозе 20 мг [32, 33]. При этом высокодозная терапия аналогами соматостатина первого поколения характеризовалась хорошей переносимостью без изменения профиля безопасности. Назначение агонистов рецепторов дофамина вне зависимости от уровня пролактина может усиливать эффекты аналогов соматостатина. Комбинированная терапия аналогами соматостатина в максимальных дозах (Октреотид-Депо длительного действия 40 мг внутримышечно или ланреотид аутогель 120 мг подкожно один раз в четыре недели) и агонистами дофаминовых рецепторов (каберголин в дозе 3,5–7,0 мг/нед) позволила достичь целевых значений ГР и ИФР-1 у 40–50% больных, частично ответивших на лечение аналогами соматостатина [33–35]. Дополнительное назначение пэгвисоманта к аналогам соматостатина первого поколения также является

возможной тактикой оптимизации медикаментозного лечения [33, 35, 36]. К преимуществам такой комбинации следует отнести контроль над массой опухоли, который возможен у большинства пациентов благодаря применению аналогов соматостатина первого поколения, и нормализацию уровня ИФР-1, которая достигается благодаря применению пэгвисоманта [33, 35, 36]. В настоящее время предлагаются схемы с низкими дозами аналогов соматостатина и еженедельным введением пэгвисоманта, что снижает стоимость лечения, а также количество инъекций [37].

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что комбинированное лечение оправданно в тех случаях, когда есть хотя бы частичный ответ на монотерапию аналогами соматостатина первого поколения.

Заключение

Какой бы метод лечения акромегалии ни был выбран в качестве первой линии, важно добиться стабилизации или уменьшения размеров соматотропиномы и целевых концентраций ИФР-1 и, если применимо, ГР.

Для достижения контроля над заболеванием необходимы тщательный мониторинг состояния и последовательные меры по оптимизации медикаментозной терапии.

Управление патологией приведет к улучшению качества жизни пациентов. 🌐

Литература

1. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: УП Принт, 2012.
2. Katznelson L., Laws Jr. E.R., Melmed S. et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. № 11. P. 3933–3951.
3. Giustina A., Barkan A., Beckers A. et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an update // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020. Vol. 105. № 4. P. dgz096.
4. Gatto F., Campana C., Cocchiara F. et al. Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2019. Vol. 20. № 3. P. 365–381.
5. Li A., Liu W., Cao P. et al. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal surgery in the treatment of pituitary adenoma: a systematic review and meta-analysis // World Neurosurg. 2017. Vol. 101. P. 236–246.
6. Buchfelder M., Schlaffer S.M. The surgical treatment of acromegaly // Pituitary. 2017. Vol. 20. № 1. P. 76–83.
7. Colao A., Auriemma R.S., Lombardi G., Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly // Endocr. Rev. 2011. Vol. 32. № 2. P. 247–271.
8. Anthony L., Freda P.U. From somatostatin to octreotide LAR: evolution of a somatostatin analogue // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 12. P. 2989–2999.
9. Gomes-Porras M., Cárdenas-Salas J., Álvarez-Escolá C. Somatostatin analogs in clinical practice: a review // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21. № 5. P. 1682.
10. Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S. et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. № 4. P. 1282–1290.
11. Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S. et al. Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study // Pituitary. 2016. Vol. 19. № 2. P. 149–157.
12. Lamberts S.W.J., Hofland L.J. ANNIVERSARY REVIEW: Octreotide, 40 years later // Eur. J. Endocrinol. 2019. Vol. 181. № 5. P. R173–R183.
13. Giustina A., Mazziotti G., Torri V. et al. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 5. P. e36411.
14. Carmichael J.D., Bonert V.S., Nuño M. et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. № 5. P. 1825–1833.
15. Colao A., Pivonello R., Rosato F. et al. First-line octreotide-LAR therapy induces tumour shrinkage and controls hormone excess in patients with acromegaly: results from an open, prospective, multicentre trial // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2006. Vol. 64. № 3. P. 342–351.
16. Colao A., Auriemma R.S., Pivonello R. et al. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly // Pituitary. 2016. Vol. 19. № 3. P. 235–247.



17. Grasso L.F., Pivonello R., Colao A. Somatostatin analogs as a first-line treatment in acromegaly: when is it appropriate? // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2012. Vol. 19. № 4. P. 288–294.
18. Баркан А. Влияние предоперационной терапии аналогами соматостатина на исход хирургического лечения СТГ-продуцирующих макроаденом гипофиза: критический анализ // Эндокринная хирургия. 2018. Т. 12. № 1. С. 7–18.
19. Zhang L., Wu X., Yan Y. et al. Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis // Brain Dev. 2015. Vol. 37. № 2. P. 181–190.
20. Losa M., Donofrio C.A., Gemma M. et al. Pretreatment with somatostatin analogs does not affect the anesthesiologic management of patients with acromegaly // Pituitary. 2019. Vol. 22. № 2. P. 187–194.
21. Pita-Gutierrez F., Pertega-Diaz S., Pita-Fernandez S. et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 4. P. e61523.
22. Prencipe N., Bona C., Cuboni D. et al. Biliary adverse events in acromegaly during somatostatin receptor ligands: predictors of onset and response to ursodeoxycholic acid treatment // Pituitary. 2021. Vol. 24. № 2. P. 242–251.
23. Sandret L., Maison P., Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. № 5. P. 1327–1335.
24. Kuhn E., Chanson P. Cabergoline in acromegaly // Pituitary. 2017. Vol. 20. № 1. P. 121–128.
25. Puig-Domingo M., Gil J., Sampedro-Nuñez M. et al. Molecular profiling for acromegaly treatment: a validation study // Endocr. Relat. Cancer. 2020. Vol. 27. № 6. P. 375–389.
26. Muller A.F., van der Lely A.J. Pharmacological therapy for acromegaly: a critical review // Drugs. 2004. Vol. 64. № 16. P. 1817–1838.
27. Giustina A., Arnaldi G., Bogazzi F. et al. Pegvisomant in acromegaly: an update // J. Endocrinol. Invest. 2017. Vol. 40. № 6. P. 577–589.
28. Neggers S.J., Lely A.J.V. Pegvisomant for acromegaly: does it always works? // Arch. Endocrinol. Metab. 2019. Vol. 63. № 4. P. 318–319.
29. Buchfelder M., van der Lely A.J., Biller B.M.K. et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY // Eur. J. Endocrinol. 2018. Vol. 179. № 6. P. 419–427.
30. Petersenn S., Houchard A., Sert C. et al. Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARYS study // Pituitary. 2020. Vol. 23. № 2. P. 171–181.
31. Melmed S., Bronstein M.D., Chanson P. et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes // Nat. Rev. Endocrinol. 2018. Vol. 14. № 9. P. 552–561.
32. Fleseriu M. Clinical efficacy and safety results for dose escalation of somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a literature review // Pituitary. 2011. Vol. 14. № 2. P. 184–193.
33. Colao A., Zgliczyński W., Komorowski J. et al. Efficacy and safety of high-dose long-acting repeatable octreotide as monotherapy or in combination with pegvisomant or cabergoline in patients with acromegaly not adequately controlled by conventional regimens: results of an open-label, multicentre study // Endokrynol. Pol. 2019. Vol. 70. № 4. P. 305–312.
34. Corica G., Ceraudo M., Campana C. et al. Octreotide-resistant acromegaly: challenges and solutions // Ther. Clin. Risk Manag. 2020. Vol. 16. P. 379–391.
35. Puig-Domingo M., Soto A., Venegas E. et al. Use of lanreotide in combination with cabergoline or pegvisomant in patients with acromegaly in the clinical practice: the ACROCOMB study // Endocrinol. Nutr. 2016. Vol. 63. № 8. P. 397–408.
36. Franck S.E., Muhammad A., van der Lely A.J., Neggers S.J. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly // Endocrine. 2016. Vol. 52. № 2. P. 206–213.
37. Bonert V., Mirocha J., Carmichael J. et al. Cost-effectiveness and efficacy of a novel combination regimen in acromegaly: a prospective, randomized trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020. Vol. 105. № 9. P. dgaa444.

Acromegaly: Approaches to the Optimization of Medical Treatments

I.A. Ilovayskaya, MD, PhD

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Irena A. Ilovayskaya, irena.ilov@yandex.ru

Acromegaly is a chronic disease that often requires long-term medical treatment.

The main group of drugs for acromegaly consists of the first-generation somatostatin analogues such as octreotide and lanreotide. It is also possible to use the dopamine receptor agonist cabergoline. Since 2018, one more growth hormone antagonist, pegvisomant, has been registered in Russia.

The goal of drug therapy is to normalize the level of insulin-like growth factor 1, so it is fundamentally important to monitor this indicator. If the level of insulin-like growth factor 1 does not normalize during the use of octreotide or lanreotide in maximum doses for 3–12 months, it is necessary to optimize therapy.

In the case of complete resistance to somatostatin analogues, it is possible to switch to pegvisomant, as well as active neurosurgical and/or radio surgical intervention. In case of partial resistance, the use of combination therapy with somatostatin analogues and cabergoline/pegvisomant is justified.

The article discusses and justifies various options for optimizing the drug treatment of acromegaly.

Key words: acromegaly, octreotide, lanreotide, pagvisomant, biochemical control

№1*

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо

Длительная терапия акромегалии

Улучшение Качества
Жизни

Полный штиль

Реклама

Непрерывный контроль уровня гормонов

- стойкое снижение концентрации ГР на длительное время¹
- нормализация концентрации ИФР-1 в течение первых 3 мес. от начала лечения¹
- существенное уменьшение выраженности патологических симптомов акромегалии через 1 мес. после первой инъекции²

1. Г.А. Мельниченко, В.С. Пронин, Д.Е. Колода, Е.П. Гитель, И.В. Васильева, А.В. Пронин, Е.В. Чаплыгина «Место аналогов соматостатина в комбинированном лечении синдрома избыточной продукции гормона роста». Учебно-методическое пособие, Москва 2008 г.

2. Н.Н. Молитвослова «Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении». Журнал «Проблемы эндокринологии» №1 2011 г.



АО ФАРМ-СИНТЕЗ
121357, г. Москва, Верейская, 29, стр. 134,
БЦ "Верейская плаза - 3", 4 этаж, оф. А403, А404
Тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru





Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом

С.В. Юренева, д.м.н., О.В. Якушевская, к.м.н., В.И. Комедина

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Юренева, syureneva@gmail.com

Для цитирования: Юренева С.В., Якушевская О.В., Комедина В.И. Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 13. С. 36–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-13-36-44

В связи с тем что биологический возраст женщины напрямую связан с репродуктивным старением, для акушеров-гинекологов особую важность представляет определение стадии репродуктивного старения пациентки по STRAW+10 независимо от ее хронологического возраста для раннего (своевременного) выявления гормональных и метаболических изменений, сопровождающих угасание функции яичников. Вступая в период менопаузального перехода, женщины нуждаются во внимании и заботе о своем здоровье. Периоды менопаузального перехода (переходный) и постменопаузы (старения) ознаменованы снижением, а затем прекращением функции яичников. Главные постулаты медицины климактерия гласят, что дефицит эстрогенов может вносить глобальные неблагоприятные коррективы в здоровье женщины. И связано это с тем, что в течение репродуктивного периода жизни организм женщины находится под защитным влиянием эстрогенов. Спектр влияния женских половых гормонов слишком велик, чтобы рассматривать их дефицит только в рамках инволютивных изменений со стороны органов репродуктивной системы. Снижение функции яичников начинается достаточно рано (после 35 лет) и прогрессирует постепенно. Критически низкие уровни эстрогенов являются благоприятным фоном для формирования климактерических расстройств и заболеваний, ассоциированных с возрастом (остеопороз, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания). Поэтому в целях эффективной профилактики необратимых последствий дефицита эстрогенов очень важно не упустить момент самых первых патологических изменений в женском организме. Менопаузальная гормональная терапия, назначенная в рамках терапевтического окна возможностей, обеспечивает протективные эффекты и полностью отвечает концепции эу-эстрогенемии.

Ключевые слова: дефицит эстрогенов, перименопаузальный переход, менопауза, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, эу-эстрогенемия

Менопаузальный переход – особый период в жизни женщин, в который требуется повышенное внимание к здоровью [1].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) признана наиболее эффективным средством борьбы с климактерическими расстройствами. При этом она имеет как лечебную (в отношении коррекции менопаузальных расстройств), так и протективную (в отношении развития заболеваний, ассоциированных с возрастом) направленность [2].

Самым главным условием максимальной эффективности и минимального риска МГТ считается своевременность назначения – в окно терапевтических

возможностей. Данная гипотеза получила право на существование после проведения исследования WHI. Было установлено, что соотношение «польза/риск» МГТ зависит от возраста женщины и времени начала лечения относительно наступления менопаузы. Окно терапевтических возможностей приходится на 45–59 лет и/или продолжительность менопаузы не более десяти лет, что согласуется с концепцией эу-эстрогенемии [3]. Длительный дефицит эстрогенов отражается на уровне экспрессии эстрогеновых рецепторов (ЭР) и их функциональной активности, поэтому с возрастом их плотность и функциональная активность уменьшаются.



Необходимо подчеркнуть, что ЭР оптимально реагируют на эстрогены в условиях временного дефицита. На фоне длительной гипоестрогемии так называемая реэстрогенизация экзогенными эстрогенами может оказаться неэффективной [4].

Менопаузальная гормональная терапия позволяет поддерживать оптимальный уровень функциональной плотности и чувствительности эстрогеновых рецепторов (феномен эу-эстрогемии), а ее своевременное начало гарантирует протективный эффект в отношении возраст-ассоциированных заболеваний [5, 6].

Профилактика сердечно-сосудистых рисков

Согласно оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. ишемическая болезнь сердца и инсульт заняли ведущие позиции среди причин смерти [7].

В рекомендациях экспертов Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – АНА) 2011 г. представлены как общие, так и специфические для женщин факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [8]. В частности, отмечена важная роль репродуктивной системы и ее расстройств. Переходный период и перименопауза названы решающими для формирования сердечно-сосудистой патологии [9, 10]. В конце 2020 г. в заявлении экспертов АНА впервые упоминалось о менопаузальном переходе как о событии, которое определяет кардиометаболическое здоровье в будущем. Кроме того, указано, что траектория менопаузального перехода может варьироваться в каждом конкретном случае.

Полученные данные также позволяют предположить, что определенные клинические и биохимические параметры могут обуславливать индивидуальную модальность менопаузального перехода и служить предикторами кардиометаболического риска.

Так, в период менопаузального перехода происходят изменения в липидном спектре крови (повышается уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина β), снижается антиатерогенная фракция липопротеинов высокой плотности. Параллельно перераспределяется жировая ткань и развивается висцеральное ожирение, активируются процессы ремоделирования сосудистой стенки, повышается артериальная жесткость с последующим отложением холестерина и некоторых фракций липопротеинов в интима сосудов [11].

Результаты проспективных исследований подтверждают связь гормональной перестройки и менопаузальных симптомов с изменениями сердечно-сосудистой системы независимо от хронологического возраста женщин [12, 13].

В то же время доказано положительное влияние эстрогенов в период ранней постменопаузы (менее шести лет после менопаузы) на суррогатные маркеры сердечно-сосудистых заболеваний (липидный профиль и глюкозу в крови) [13]. Аналогичные результаты получены при сравнении эффекта стандартных

и низких доз МГТ на факторы риска развития ишемической болезни сердца у 3360 женщин [14].

Оценка важности срока назначения гормональной терапии дана в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ELITE [15]. Так, 643 женщины без сердечно-сосудистых заболеваний были рандомизированы на две группы: ранняя постменопауза (менее шести лет) и поздняя постменопауза (более десяти лет). Возраст участниц в группах составил 55,4 vs 65,4 года, продолжительность постменопаузы – 3,5 vs 14,3 года. В группе ранней постменопаузы отмечалась значимая связь между толщиной комплекса «интима – медиа» сонных артерий и факторами прогрессирования атеросклероза в зависимости от времени начала МГТ. Среди таковых указывались уровень липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, холестерина, глобулина, связывающего половые стероиды, и общего эстрадиола в сыворотке крови. В группе поздней постменопаузы коррелирования толщины комплекса «интима – медиа» с факторами риска развития атеросклероза не наблюдалось. При этом только в группе ранней постменопаузы зафиксировано уменьшение толщины комплекса «интима – медиа» на 0,032 мм при увеличении эстрадиола в сыворотке крови на единицу.

Результаты исследования ELITE подтвердили гипотезу временных возможностей профилактики атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Положительное влияние раннего старта МГТ на сердечно-сосудистую систему доказано и в исследовании MESA [16]. У 2509 женщин была обнаружена связь между ранней менопаузой (в 45 лет и ранее), сердечно-сосудистой патологией, инсультом и смертью от ишемической болезни сердца.

Установлено, что МГТ, получаемая в период ранней постменопаузы, сопровождалась значительным замедлением прогрессирования атеросклероза и снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (отношение шансов (ОШ) 0,61 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,39–0,95) [17]. При назначении МГТ женщинам с продолжительностью менопаузы более десяти лет частота возникновения ишемической болезни сердца увеличивалась. Авторы исследования сделали вывод, что данные результаты могут быть обусловлены возрастным усилением воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке, а также ее нестабильностью.

В Британском когортном исследовании с участием 144 260 женщин в период постменопаузы (в возрасте 40–69 лет) показано, что преждевременная естественная или хирургическая менопауза (до 40 лет) статистически значимо коррелировала с высоким риском различных сердечно-сосудистых исходов [18].

Согласно объединенному анализу данных 177 131 женщины, первое сердечно-сосудистое заболевание, возникшее до 35 лет, ассоциировалось с удвоенным риском наступления ранней менопаузы (до 45 лет) [19]. В то же время первое сердечно-сосудистое событие, произошедшее после 40 лет, не влияло на изменение



ожидаемого возраста (около 51 года) наступления менопаузы.

При анализе данных программы NHANES установлено, что риск общей смерти среди женщин с преждевременно наступившей менопаузой (до 40 лет) составил 1,5 (95% ДИ 0,97–2,34), риск смерти от онкологического заболевания – 2,34 (95% ДИ 1,20–4,58). Длительное гипогонадотропное состояние, аменорея в анамнезе увеличивали риск развития сердечно-сосудистых заболеваний – 7,4 (95% ДИ 1,7–33,3) [20]. Если ранняя менопауза связана с высоким риском ранней смерти, очевидно, что поздняя менопауза должна способствовать увеличению продолжительности жизни.

Действительно, ожидаемая продолжительность жизни женщин, у которых менопауза наступила в 55 лет и старше, оказалась на два года больше, чем у женщин с менопаузой в возрасте 40 лет. У первых в целом был более низкий риск возникновения ишемической болезни сердца, но более высокий риск развития рака молочной железы и эндометрия. Следовательно, для каждой женщины существует свой оптимальный период, в который с помощью МГТ можно уравновесить конкурирующие риски по заболеваемости [8].

Эксперты АНА также подчеркнули необходимость раннего выявления и коррекции всех модифицируемых кардиометаболических факторов риска, таких как индекс массы тела, физическая активность, курение, питание, холестерин, артериальное давление и уровень глюкозы в крови натощак [21].

Установлено, что индекс массы тела ≥ 40 кг/м² и абдоминальное ожирение при окружности талии ≥ 88 см коррелировали с более высоким риском смерти.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет также признаны факторами риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний преимущественно у женщин. При этом величина риска в значительной степени зависела от менопаузального статуса [11].

Возможно, стратификация женщин с учетом стадии репродуктивного старения, клинических и биохимических маркеров кардиометаболического риска позволит персонализировать адаптацию к гормональным изменениям.

В ходе обсервационных исследований с участием женщин, получавших МГТ в период менопаузы с целью коррекции вазомоторных симптомов и других проявлений менопаузы, продемонстрировано снижение в два раза риска возникновения сердечно-сосудистой патологии.

Оценка роли МГТ, проведенная в рамках исследования WHI, подтвердила эти результаты [10]. В частности, было отмечено значительное снижение сердечно-сосудистых событий у женщин, начавших получать МГТ в возрасте до 60 лет с продолжительностью менопаузы менее десяти лет. Протективный эффект МГТ уменьшался при ее инициации в 60 лет и более или при продолжительности менопаузы свыше десяти лет. Защитный эффект МГТ в отношении сердечно-сосудистой системы был более очевиден при преждевременной или ранней менопаузе. В данном слу-

чае важно не только как можно более раннее после постановки диагноза назначение МГТ, но и длительное (до 50–51 года) использование в адекватных дозах [18].

В плацебоконтролируемом исследовании REPLENISH оценивалась связь комбинированной МГТ с показателями свертываемости крови у женщин с продолжительностью постменопаузы менее шести и более десяти лет. Первых было 1215, вторых – 297. В течение 12 месяцев терапии пять раз проводили измерение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, уровня антитромбина, фибриногена, протеинов С и S. Доза эстрадиола в составе МГТ была обратно пропорциональна показателям активированного частичного тромбопластинового времени в группе ранней постменопаузы, протеина С в группе поздней постменопаузы и протромбинового времени, а также антитромбина и протеина S в обеих группах. По мере увеличения продолжительности постменопаузы влияние эстрадиола на показатели свертываемости крови становилось более значимым. Был сделан вывод, что сроки назначения терапии, дозы эстрадиола, уровень эстрадиола в сыворотке крови позволяют корректировать риски развития венозной тромбоэмболии [22].

Таким образом, ключевые положения экспертов АНА 2020 г. следующие [11]:

- менопаузальный переход – период, в котором увеличивается риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний;
- в период менопаузального перехода эндокринные и метаболические параметры тесно связаны между собой;
- связь между менопаузальным переходом и риском сердечно-сосудистых заболеваний носит двунаправленный характер;
- существуют гендерные различия в традиционных факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний;
- женщины более уязвимы в отношении сердечно-сосудистого риска, связанного с артериальной гипертензией, которая часто диагностируется после 50 лет;
- сахарный диабет является более весомым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и высокой смертности среди женщин, его распространенность в значительной степени связана с менопаузальным статусом;
- эффективность неспецифических превентивных стратегий (например, изменение образа жизни и питания) у женщин в период менопаузального перехода не доказана;
- эффективность гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин не установлена, в качестве вторичной профилактики – представлена единичными доказательствами;
- в настоящее время МГТ, назначаемая женщинам моложе 60 лет или с длительностью менопаузы



менее десяти лет, является единственным вмешательством, которое обеспечивает снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета у женщин.

Метаболические нарушения и их профилактика

Распространенность метаболического синдрома увеличивается именно в период менопаузального перехода. При этом дислипидемия, инсулинорезистентность и артериальная гипертензия чаще диагностируются у женщин с вазомоторными симптомами и ассоциированы с сердечно-сосудистой патологией в зависимости от начала и степени тяжести последних [11, 23].

В исследовании SWAN показано, что хронологическое старение связано с увеличением массы тела и окружности талии [24]. Обычно это приходится на пятый или шестой десяток жизни.

Ожирение коррелирует с менопаузальным статусом женщин, уровнем половых гормонов. Более высокий индекс массы тела связан с тяжелой степенью проявления вазомоторных симптомов именно в период перименопаузы. В постменопаузе данная связь менее значима [25, 26]. Индекс массы тела также зависит от траектории гормональных изменений в переходный период. У женщин с высоким индексом массы тела отмечается более низкий уровень гонадотропина и эстрадиола до менопаузы и меньшее снижение концентрации эстрадиола в переходный период [27]. Известно, что жировая ткань отвечает за периферический синтез эстрогенов из гормонов-предшественников. До наступления менопаузы, когда яичники еще вырабатывают эстрогены, вклад ожирения в общий запас эстрогенов в организме минимален. Однако после наступления менопаузы он становится биологически значимым. Это объясняет более высокий риск развития вазомоторных симптомов у женщин с избыточной массой тела задолго до наступления менопаузы, возможно из-за повышенной теплоизоляции жировой тканью, и потерю этой связи после наступления менопаузы из-за вклада периферического синтеза эстрогенов из андрогенов надпочечникового происхождения в жировой ткани. Согласно результатам исследования SWAN, к моменту наступления менопаузы метаболический синдром наблюдался почти у 14% женщин. После наступления менопаузы риск его развития снижался [27, 28].

Ожирение увеличивает риск хирургической менопаузы из-за повышенного риска гиперпластических процессов и рака эндометрия. Так, прибавка массы тела на каждые 5 кг ассоциировалась с возрастанием риска развития рака эндометрия в 1,2 раза, на 30 кг и более – в 3–4 раза. Важно отметить, что снижение веса не приводило к уменьшению указанного риска до уровня, характерного для женщин, никогда не страдавших ожирением [29].

Самое масштабное из проведенных проспективных исследований показало, что избыточная масса тела «отвечает» за 20% случаев смерти от рака у женщин [30].

Как упоминалось ранее, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у женщин большую роль играют нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия.

Согласно мнению экспертов Европейского общества менопаузы и андропаузы (European Menopause and Andropause Society – EMAS), МГТ положительно влияет на гликемический профиль как у женщин без сахарного диабета, так и у женщин с сахарным диабетом 2 типа [31]. При этом важен своевременный старт терапии. Предпочтительной является пероральная МГТ, кроме абсолютных противопоказаний. Из доступных и исследованных гестагенов в составе пероральной МГТ преимущество отдается метаболически нейтральным, а именно прогестерону и дидрогестерону [32]. Так, последовательный прием низких доз комбинации эстрадиола и дидрогестерона (1/10, 1/5) оказывал положительный эффект на секрецию и выведение инсулина, измененные на фоне менопаузы [33].

В рекомендациях EMAS по ведению женщин с дислипидемией в постменопаузе указано, что МГТ должна проводиться одновременно с коррекцией дислипидемии, питания и физических нагрузок. Отмечено также, что пероральные эстрогены индуцируют значительное дозозависимое снижение уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеина (а), увеличение концентрации липопротеинов высокой плотности. Пациенткам с триглицеридемией могут быть назначены трансдермальные эстрогены в сочетании с дидрогестероном или прогестероном [32].

Сочетанное использование орального эстрадиола (1 или 2 мг) и дидрогестерона (5 или 10 мг) оказывает положительное влияние на различные параметры липидного профиля крови. В частности, повышается уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина A1, снижается уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина. При этом повышенный уровень триглицеридов, обычно вызываемый оральными эстрогенами, может сохраняться на фоне комбинации с дидрогестероном. Необходимо подчеркнуть, что в отличие от других прогестагенов вызванное действием эстрогенов снижение уровня липопротеина (а) в крови не нивелируется дидрогестероном. Напротив, наблюдается увеличение эффекта при использовании МГТ в течение 12 месяцев. Подтверждением стали результаты сравнительного двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования длительностью шесть месяцев, в котором оценивалось влияние на уровень липопротеина (а) комбинаций «эстрадиол + дидрогестерон» и «эстрадиол + тримегестон» [33, 34].

Профилактика постменопаузального остеопороза и саркопении

Остеопороз – многофакторное системное заболевание скелета, которое характеризуется низкой минеральной плотностью кости и нарушением ее



микроархитектоники с последующим увеличением хрупкости и риска низкоэнергетических переломов [35]. В структуре первичного остеопороза на долю постменопаузального приходится 85% случаев. Примерно у 40% женщин в период постменопаузы происходят остеопоротические переломы [36].

В настоящее время роль гормонов в поддержании здоровья скелета не вызывает сомнений, в частности установлено, что эстрадиол подавляет пролиферацию и дифференцировку остеокластов, стимулирует дифференцировку остеобластов [37, 38].

В 2021 г. опубликованы результаты когортного исследования с участием 1 272 115 женщин [39]. Показано, что более короткий репродуктивный период является независимым фактором риска переломов. Наиболее высокий риск отмечен при ранней и преждевременной менопаузе. МГТ оказалась эффективной в отношении снижения указанного риска. Терапия в течение пяти лет или более ассоциировалась с более низким риском любых клинически значимых переломов (95% ДИ 0,83–0,88).

Влияние МГТ на риск переломов оценивалось в популяционном исследовании «случай – контроль» [40]. Необходимо отметить, что в данном исследовании анализировали риски как вертебральных, так и вневертебральных переломов. Его участниками стали 5269 женщин старше 45 лет с низкоэнергетическими переломами и 21 076 женщин без переломов. Последние составили группу контроля. В исследовании оценивали не только эффекты различных доз (стандартные и высокие) эстрогенов, но и степень приверженности МГТ. Протективное действие МГТ напрямую зависело от дозы эстрогенов и степени приверженности лечению. Менопаузальная гормональная терапия с прогестероновым компонентом обладала более выраженным защитным действием, чем монотерапия эстрогенами.

Проведенный метаанализ 22 рандомизированных исследований продемонстрировал общее снижение случаев вневертебральных переломов на фоне МГТ на 27% (относительный риск (ОР) 0,73 (95% ДИ 0,56–0,94); $p = 0,02$) [41]. Наиболее выраженный эффект был у женщин моложе 60 лет (ОР 0,67 (95% ДИ 0,46–0,98); $p = 0,03$). Среди женщин 60 лет и старше наблюдалось снижение протективного эффекта МГТ (ОР 0,88 (95% ДИ 0,71–1,08); $p = 0,22$).

В многоцентровом проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 595 женщин с постменопаузой, было показано, что циклический прием комбинации эстрадиола в дозе 1 или 2 мг с дидрогестероном в течение двух лет эффективен по сравнению с плацебо в предотвращении потери костной ткани в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра [42]. У женщин, принимавших 1 или 2 мг 17- β -эстрадиола, наблюдалось значительное увеличение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника – в среднем на $5,2 \pm 3,8$ и $6,7 \pm 4,0\%$ соответственно ($p < 0,001$). В группе плацебо минеральная плотность кости снизилась на $1,9 \pm 4,0\%$. В группе

лечения в отличие от группы плацебо зафиксировано увеличение минеральной плотности кости и в шейке бедра – на $2,7 \pm 4,2$ и $2,5 \pm 5,2\%$ соответственно ($p < 0,001$). В группе плацебо она снизилась на $1,8 \pm 4,8\%$.

Необходимо отметить, что как низкие (1,0 мг), так и ультранизкие (0,5 мг) дозы 17- β -эстрадиола способствуют профилактике остеопороза. Установлено, что низкодозированная и ультранизкодозированная менопаузальная гормональная терапия предотвращала потерю костной массы в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра [43]. Очевидный эффект был зафиксирован к шестому месяцу терапии. Более выраженное увеличение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника по сравнению с плацебо наблюдалось в группах комбинированной эстроген-гестагенной терапии. В группе плацебо указанный показатель снизился на 2,3%.

Приведенные данные свидетельствуют, что МГТ, назначенная в окно терапевтических возможностей (в возрасте менее 60 лет или в течение десяти лет с момента наступления менопаузы), является единственным вмешательством, которое обеспечивает профилактику развития остеопороза. Более высокий протективный эффект в отношении переломов можно получить при старте МГТ во время дебюта симптомов менопаузы. Доза гормона должна подбираться исходя из индивидуальных потребностей пациенток [43, 44].

Саркопения – возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы [45]. Распространенность саркопии достигает 37% у женщин до 40 лет и 57% у женщин после 50, что подтверждает ее связь с менопаузой [46].

Механизмы, лежащие в основе воздействия дефицита эстрогенов на потерю мышечной массы и силы, пока не установлены. В настоящее время выделяют как прямой (через рецепторы эстрогенов, экспрессируемые на клетках скелетных мышц), так и косвенный (увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, индуцированного дефицитом эстрогенов) пути их влияния на мышечную ткань [45].

Согласно данным исследования WHI в отношении композиционного состава тела, женщины, принимавшие комбинированную МГТ, не теряли безжировую массу тела по сравнению с женщинами из группы контроля [47].

При сравнении результатов биопсии мышц у женщин с ранней и поздней постменопаузой отмечено, что у вторых уровень экспрессии ЭР- α и ЭР- β в ядрах клеток скелетных мышц был низким [48]. МГТ способствовала увеличению экспрессии структурных и регуляторных белков скелетной мускулатуры у женщин с ранней постменопаузой, но не у женщин с поздней постменопаузой.

В совокупности полученные результаты указывают на то, что экспрессия ЭР снижается пропор-



ционально увеличению продолжительности постменопаузы и терапия эстрогенами регулирует энергетический гомеостаз скелетной мускулатуры только у пациенток с ранней постменопаузой.

Снижение массы скелетных мышц и их функции ассоциируется с низкими показателями минеральной плотности кости, повышенным риском падений, ухудшением качества жизни, функциональных возможностей и увеличением смертности [49].

В соответствии с представленной концепцией, МГТ, назначенная в период менопаузального перехода, может уменьшить возрастные дегенеративные изменения скелетной мускулатуры и, следовательно, риск развития саркопении [50].

Влияние эстрогенов на иммунитет

Особую актуальность в период пандемии COVID-19 приобрел вопрос влияния эстрогенов на иммунитет, а также менопаузальной гормональной терапии на течение и исход инфекции.

Известно, что эстрадиол регулирует как врожденную, так и адаптивную иммунную реакцию. Кроме того, он может регулировать выработку многих цитокинов, ослабляя цитокиновый шторм, который лежит в основе большей части повреждений клеток, вызванных COVID-19 [51, 52].

Вирионы коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) используют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 [53]. Эстрадиол является модулятором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, подавляет сигнальный путь рецептора ангиотензина II типа, ингибирует активность ангиотензинпревращающего фермента, что приводит к защитному воздействию на сердце, легкие, почки, центральную нервную систему и кишечник [54].

В ретроспективном исследовании большой международной когорты ($n = 68\ 466$) оценивалось влияние экзогенных половых гормонов в виде оральных контрацептивов у женщин в пременопаузе (от 15 до 49 лет) и гормональной терапии эстрадиолом у женщин в пери- и постменопаузе (более 50 лет), инфицированных SARS-CoV-2, на смертельный исход. Установлено, что риск смерти у женщин старше 50 лет, получавших терапию эстрадиолом, снижался более чем на 50% (ОШ 0,33 (95% ДИ 0,18–0,62), ОР 0,29 (95% ДИ 0,11–0,76)) [52].

Приведенные выше данные были прокомментированы экспертами Международного общества менопаузы следующим образом: терапия половыми гормонами положительно влияет на течение и исходы COVID-19, она снижает уровень смертности среди женщин в постменопаузе [55].

С учетом краткосрочных и долгосрочных эффектов МГТ у женщин с симптомами климактерия в возрасте до 60 лет и продолжительностью менопаузы менее десяти лет крайне важно продолжать такую терапию в условиях пандемии COVID-19, поскольку она способна положительно влиять на течение и исходы инфекции [56].

Согласно рекомендациям совета Итальянского общества по контрацепции, МГТ или гормональные контрацептивы следует продолжать использовать, если у женщины отмечается бессимптомное течение или легкая степень тяжести инфекции, вызванной коронавирусом. При тяжелом течении заболевания/госпитализации МГТ следует отменить до полного выздоровления и восстановления мобильности [57].

Заключение

Менопаузальный переход, с одной стороны, является неблагоприятным фоном, на котором стартуют метаболические изменения, формируются факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и постменопаузального остеопороза. С другой стороны, именно в этот период можно проводить эффективную профилактику патологических состояний, ассоциированных с дефицитом эстрогенов, поскольку есть возможность влиять на эстрогеновые рецепторы в органах-мишенях и получить адекватный ответ на МГТ.

У женщин после наступления менопаузы коррекция образа жизни помогает удерживать под контролем метаболические процессы, а в комбинации с МГТ предотвращать развитие менопаузального метаболического синдрома как предвестника сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета.

Концепция зу-эстрогемии объясняет необходимость своевременного старта МГТ [6].

В настоящее время МГТ рекомендуется исключительно для коррекции симптомов менопаузы и профилактики постменопаузального остеопороза, однако, по мнению экспертов, следует рассмотреть возможность ее применения в период менопаузального перехода для профилактики кардиометаболических нарушений, так как менопаузальный переход может быть отнесен к актуальным факторам риска их развития [11].

Ранний старт МГТ возможен в случае аменореи в течение шести месяцев и более у женщин 45 лет и старше при наличии вазомоторных симптомов. У женщин моложе 45 лет при олиго-/аменорее в течение четырех – шести месяцев и наличии/отсутствии вазомоторных симптомов рекомендовано гормональное обследование: определение уровня фолликулостимулирующего гормона двукратно с перерывом четыре – шесть недель, тиреотропного гормона, пролактина. При уровне фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови более 25 МЕ/л при двукратном измерении может быть рассмотрен вопрос о назначении МГТ [58].

У женщин с преждевременной или ранней менопаузой эксперты Европейского общества репродукции человека и эмбриологии предлагают отдавать предпочтение МГТ, а не комбинированной оральной контрацепции. Данный контингент нуждается в более высоких дозах эстрогенов, чем женщины старше 40 лет [59].



При наступлении естественной менопаузы (45–55 лет) для обеспечения благоприятного соотношения «польза/риск» необходимо придерживаться принципа минимально эффективных доз МГТ.

Следует отметить, что низкодозированная и ультранизкодозированная МГТ характеризуется наиболее благоприятным профилем безопасности по сравнению с применением стандартных доз гормонов. В проведенных исследованиях прием низких или ультранизких доз комбинации эстрадиола и дидрогестерона не ассоциировался с увеличением риска развития инвазивного рака молочной железы, ишемического инсульта и венозной тромбоэмболии. Прием указанной комбинации обеспечивал надежную защиту от гиперпластических процессов и эффективную коррекцию менопаузальных расстройств [60, 61].

В настоящее время создана линейка комбинированных препаратов, включающих 17-β-эстрадиол и дидрогестерон. Они представлены в разных дозах и режимах. Поэтому такую терапию легко адаптировать в зависимости от стадии репродуктивного старения и возраста пациенток.

Соотношение 17-β-эстрадиола и дидрогестерона в комбинации может быть следующим – 1/10 (Фемостон® 1), 2/10 (Фемостон® 2) для перименопаузы и 1/5 (Фемостон® конти), 0,5/2,5 (Фемостон® мини) для постменопаузы.

Более широкий диапазон доз компонентов МГТ позволит добиться оптимальной эффективности, минимизации побочных явлений и, соответственно, увеличить удобство и приверженность терапии. ☼

Литература

1. *Siobán D.H., Gass M., Hall E.J., Lobo R.* Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Menopause*. 2012. Vol. 19. № 4. P. 387–395.
2. *Baber R.J., Panay N., Fenton A., IMS Writing Group.* 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.
3. *Turner R.J., Kerber I.J.* Eu-estrogenemia, WHI, timing and the "geripause" // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2008. Vol. 19. № 11. P. 1461–1463.
4. *Turner R.J., Kerber I.J.* A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept // *Menopause*. 2017. Vol. 24. № 9. P. 1086–1097.
5. *Юренева С.В., Дубровина А.В.* Эволюция целей менопаузальной гормональной терапии. От лечения приливов к новым горизонтам кардиометаболической протекции // *Акушерство и гинекология*. 2018. № 6. С. 18–24.
6. *Якушевская О.В.* Менопауза – новый старт в женской судьбе // *Медицинский совет*. 2019. № 7. С. 126–132.
7. *WHO.* Global Health Estimates: Life Expectancy and Leading Causes of Death and Disability. 2020 // <https://www.who.int/data/gho/data/themes/>.
8. *Mosca L., Benjamin E.J., Berra K. et al.* Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association // *Circulation*. 2011. Vol. 123. № 11. P. 1243–1262.
9. *Okoth K., Chandan J.S., Marshall T. et al.* Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review // *BMJ*. 2020. Vol. 371. ID m3502.
10. *Zhu D., Chung H.F., Dobson A.J. et al.* Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies // *Hum. Reprod.* 2020. Vol. 35. № 8. P. 1933–1943.
11. *El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M. et al.* Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2020. Vol. 142. № 25. P. e506–532.
12. *El Khoudary S.R., Greendale G., Crawford S.L. et al.* The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Menopause*. 2019. Vol. 26. № 10. P. 1213–1227.
13. *Sriprasert I., Hodis H.N., Bernick B. et al.* Effects of estradiol dose and serum estradiol levels on metabolic measures in early and late postmenopausal women in the REPLENISH trial // *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2020. Vol. 29. № 8. P. 1052–1058.
14. *Casanova G., Ramos R.B., Ziegelmann P., Spritzer P.M.* Effects of low-dose versus placebo or conventional-dose postmenopausal hormone therapy on variables related to cardiovascular risk: a systematic review and meta-analyses of randomized clinical trials // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. № 3. P. 1028–1037.
15. *Hodis H.N., Mack W.J., Shoupe D. et al.* Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis // *Menopause*. 2015. Vol. 22. № 4. P. 391–401.
16. *Bild D.E., Bluemke D.A., Burke G.L. et al.* Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design // *Am. J. Epidemiol.* 2002. Vol. 156. № 9. P. 871–881.
17. *Clarkson T.B.* Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression // *Menopause*. 2007. Vol. 14. № 3. Pt. 1. P. 373–384.



18. *Honigberg M.C., Zekavat S.M., Aragam K. et al.* Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease // *JAMA*. 2019.
19. *Zhu D., Chung H.F., Pandeya N. et al.* Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women // *Eur. J. Epidemiol.* 2019. Vol. 34. № 3. P. 235–246.
20. *Bairey Merz C.N., Johnson B.D., Sharaf B.L. et al.* Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. № 3. P. 413–419.
21. *Ossewaarde M.E., Bots M.L., Verbeek A.L. et al.* Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy // *Epidemiology*. 2005. Vol. 16. № 4. P. 556–562.
22. *Sriprasert I., Hodis H.N., Bernick B. et al.* Association of oral estradiol dose/levels with coagulation measures in early/late postmenopausal women // *Climacteric*. 2020. Vol. 23. № 3. P. 273–278.
23. *Zhu D., Chung H.F.* Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 223. № 6. P. 898.e1–898.e16.
24. *Polotsky H.N., Polotsky A.J.* Metabolic implications of menopause // *Semin. Reprod. Med.* 2010. Vol. 28. № 5. P. 426–434.
25. *Greendale G.A., Gold E.B.* Lifestyle factors: are they related to vasomotor symptoms and do they modify the effectiveness or side effects of hormone therapy? // *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118. Suppl. 12B. P. 148–154.
26. *Riley E.H., Inui T.S., Kleinman K., Connelly M.T.* Differential association of modifiable health behaviors with hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women // *J. Gen. Intern. Med.* 2004. Vol. 19. № 7. P. 740–746.
27. *Santoro N., Sutton-Tyrrell K.* The SWAN song: Study of Women's Health Across the Nation's recurring themes // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2011. Vol. 38. № 3. P. 417–423.
28. *Janssen I., Powell L.H., Crawford S. et al.* Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 14. P. 1568–1575.
29. *Trentham-Dietz A., Nichols H.B., Hampton J.M., Newcomb P.A.* Weight change and risk of endometrial cancer // *Int. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 35. № 1. P. 166–168.
30. *Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J.* Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 17. P. 1625–1638.
31. *Slopiena R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A. et al.* Menopause and diabetes: EMAS clinical guide // *Maturitas*. 2018. Vol. 117. P. 6–10.
32. *Anagnostis P., Bitzer J., Cano A. et al.* Menopause symptom management in women with dyslipidemias: an EMAS clinical guide // *Maturitas*. 2020. Vol. 135. P. 82–88.
33. *Godsland I.F., Manassiev N.A., Felton C.V. et al.* Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2004. Vol. 60. № 5. P. 541–549.
34. *Hellgren M., Conard J., Norris L., Kluff C.* Cardiovascular risk markers during treatment with estradiol and trimegestone or dydrogesterone // *Maturitas*. 2009. Vol. 62. P. 287–293.
35. *Ji M.X., Yu Q.* Primary osteoporosis in postmenopausal women // *Chronic Dis. Transl. Med.* 2015. Vol. 1. № 1. P. 9–13.
36. *Sözen T., Özişik L., Başaran N.Ç. et al.* An overview and management of osteoporosis // *Eur. J. Rheumatol.* 2017. Vol. 4. № 1. P. 46–56.
37. *Cui J., Shen Y., Li R.* Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain // *Trends Mol. Med.* 2013. Vol. 19. № 3. P. 197–209.
38. *Gavali S., Gupta M.K., Daswani B. et al.* LYN, a key mediator in estrogen-dependent suppression of osteoclast differentiation, survival, and function // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2019. Vol. 1865. № 3. P. 547–557.
39. *Yoo J.E., Shin D.W., Han K. et al.* Association of female reproductive factors with incidence of fracture among postmenopausal women in Korea // *JAMA Netw. Open*. 2021. Vol. 4. № 1. P. e2030405.
40. *Chang C.Y.-Y., Tsai F.-J., Chiou J.-S. et al.* Timing and dosage of and adherence to hormone replacement therapy and fracture risk in women with menopausal syndrome in Taiwan: a nested case-control study // *Maturitas*. 2021. Vol. 146. P. 1–8.
41. *Torgerson D.J., Bell-Syer S.E.* Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials // *JAMA*. 2001. Vol. 285. № 22. P. 2891–2897.
42. *Lees B., Stevenson J.C.* The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone // *Osteoporos. Int.* 2001. Vol. 12. № 4. P. 251–258.
43. *Greenwald M.W., Gluck O.S., Lang E., Rakov V.* Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects // *Menopause*. 2005. Vol. 12. № 6. P. 741–748.
44. *Nappi R.E., Simoncini T.* Menopausal transition: a golden age to prevent cardiovascular disease // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021. Vol. 9. № 3. P. 135–137.
45. *Messier V., Rabasa-Lhoret R., Barbat-Artigas S. et al.* Menopause and sarcopenia: a potential role for sex hormones // *Maturitas*. 2011. Vol. 68. P. 331–336.
46. *Janssen I., Heymsfield S.B., Ross R.* Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002. Vol. 50. № 5. P. 889–896.



47. Chen Z., Bassford T., Green S.B. et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition – a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative // Am. J. Clin. Nutr. 2005. Vol. 82. № 3. P. 651–656.
48. Park Y.M., Pereira R.I., Erickson C.B. et al. Time since menopause and skeletal muscle estrogen receptors, PGC-1 α , and AMPK // Menopause. 2017. Vol. 24. № 7. P. 815–823.
49. Walsh M.C., Hunter G.R., Livingstone M.B. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density // Osteoporos. Int. 2006. Vol. 17. № 1. P. 61–67.
50. Hodis H.N., Mack W.J., ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 13. P. 1221–1231.
51. <https://mailchi.mp/imsociety/menopause-live-13349338?e=220f7a56f9>.
52. Miyake S. Mind over cytokines: Crosstalk and regulation between the neuroendocrine and immune systems // Clin. Exp. Neuroimmunol. 2011. Vol. 3. № 1. P. 1–15.
53. Seeland U., Coluzzi F., Simmaco M. et al. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection // BMC Med. 2020. Vol. 18. № 1. P. 369.
54. Lu B., Jiang Y.J., Choy P.C. 17-Beta estradiol enhances prostaglandin E2 production in human U937-derived macrophages // Mol. Cell. Biochem. 2004. Vol. 262. № 1-2. P. 101–110.
55. Cagnacci A., Bonaccorsi G., Gambacciani M., board of the Italian Menopause Society. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: should hormone therapy be discontinued? // Maturitas. 2020. Vol. 138. P. 76–77.
56. Fruzzetti F., Cagnacci A., Primiero F. et al. Contraception during Coronavirus-Covid 19 pandemia. Recommendations of the Board of the Italian Society of Contraception // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2020. Vol. 25. № 3. P. 231–232.
57. Ramírez I., de la Viuda E., Baquedano L. et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia // Maturitas. 2020. Vol. 137. P. 57–62.
58. Panay N., Anderson R.A., Nappi R.E. et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper // Climacteric. 2020. Vol. 23. № 5. P. 426–446.
59. ESHRE Guideline group on POI, Webber L., Davies M. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency // Hum. Reprod. 2016. Vol. 31. № 5. P. 926–937.
60. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms // Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 123. № 1. P. 202–216.
61. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // Menopause. 2017. Vol. 24. № 7. P. 728–753.

Perimenopause is a Golden Time for the Prevention of Age-Related Diseases

S.V. Yureneva, MD, PhD, O.V. Yakushevskaya, PhD, V.I. Komedina

V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Contact person: Svetlana V. Yureneva, syureneva@gmail.com

Due to the fact that a woman's biological age is directly related to reproductive aging, it is of particular importance for obstetricians-gynecologists to determine the stage of reproductive aging of a patient according to STRAW +10, regardless of her chronological age, for early (timely) detection of hormonal and metabolic changes accompanying extinction of ovarian function. Entering the period of menopausal transition, women need attention and care for their health. Periods of menopausal transition (transitional) and postmenopause (aging) are marked by a decrease and then cessation of ovarian function. The main tenets of menopause medicine say that estrogen deficiency can make global unfavorable adjustments to a woman's health. And this is due to the fact that during the reproductive period of life, the woman's body is under the protective influence of estrogens. The range of influence of female hormones is large enough to consider its deficiency only within the framework of involutive changes on the part of the organs of the reproductive system. The decline in ovarian function begins early enough (after 35 years) and progresses gradually. Critically low levels of estrogen are a favorable background for the formation of climacteric disorders and diseases associated with age (osteoporosis, atherosclerosis, cardiovascular diseases). Therefore, in order to effectively prevent the irreversible consequences of estrogen deficiency, it is very important not to miss the moment of the very first pathological changes in the female body. Menopausal hormone therapy, prescribed within the therapeutic window of opportunity, provides protective effects and fully corresponds to the concept of eu-estrogenemia.

Key words: estrogen deficiency, perimenopausal transition, menopause, menopausal syndrome, menopausal hormone therapy, eu-estrogenemia



Новый вектор в лечении сахарного диабета 2 типа

Для лечения сахарного диабета 2 типа необходимы препараты, которые бы не только воздействовали на уровень глюкозы в крови, ее вариабельность, были безопасными, но и обладали рядом протективных эффектов. В настоящее время к таким терапевтическим опциям относятся агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1).

Перспективам применения агонистов рецепторов ГПП-1 был посвящен симпозиум компании «Лилли Фарма», организованный в рамках XVII Московского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы» 2 апреля 2021 г. На мероприятии ведущие зарубежные и российские эксперты обсудили место агонистов рецепторов ГПП-1 в алгоритмах ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, их преимущества, сделав акцент на кардио- и нефропротективных свойствах препаратов данной группы в целом и дулаглутида (Трулисити) в частности. Так, в отношении препарата Трулисити были представлены данные о способности решать задачи как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистой патологии. В дискуссии принял участие модератор симпозиума, профессор Михаил Борисович АНЦИФЕРОВ, заслуженный врач РФ, д.м.н., главный эндокринолог г. Москвы, главный врач Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы.



Д.м.н. Е. Мошкович

Заведующий Клиникой эндокринологии, диабетологии и метаболизма больницы «Клалит» (г. Рамат-Ган, Израиль), д.м.н. Евгений МОШКОВИЧ начал свое выступление с рассмотрения клинического случая.

Пациентка, 62 года, страдает сахарным диабетом 2 типа в течение десяти лет. Сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия,

Агонисты рецепторов ГПП-1 в реальной клинической практике: международные данные и опыт применения в Израиле

ожирение, диабетическая болезнь почек.

Индекс массы тела (ИМТ) – 29,4 кг/м², уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – от 7,8 до 8,5%, глюкозы в крови натощак – 8,1 ммоль/л, триглицеридов – 3,9 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) – 1,04 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – 2,12 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 64 мл/мин/1,73 м², соотношение «альбумин/креатинин» – 340 мг/г. Получает фармакотерапию по следующей схеме: ситаглиптин/метформин в дозах 50/650 мг два раза в день, эмпаглифлозин в дозе 25 мг один раз в день.

На фоне лечения гликемический контроль неудовлетворительный. Пациентке требуется оптимизация терапии препаратом, который спо-

обен улучшить контроль гликемии без риска увеличения массы тела и развития и/или прогрессирования сердечно-сосудистой и почечной патологии. Таким препаратом может стать агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1).

Согласно обновленным клиническим рекомендациям экспертов Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) 2021 г., до назначения инсулина у большинства пациентов с целью снижения уровня HbA1c в качестве инъекционной терапии предпочтение следует отдавать агонистам рецепторов ГПП-1. Инсулин показан страдающим сахарным диабетом 2 типа при признаках катаболизма и HbA1c более 10%.

На сегодняшний день установлено, что эффективность агонистов рецепторов ГПП-1 не отличается



Сателлитный симпозиум компании «Лилли Фарма»

от эффективности базального инсулина при добавлении к текущей терапии. При использовании агонистов рецепторов ГПП-1 длительного действия она даже более высокая. Так, проведенный метаанализ подтвердил, что подкожное введение дулаглутида в дозе 0,75 или 1,50 мг один раз в неделю способствовало более значимому снижению уровня HbA1c, чем применение инсулина гларгин¹.

В рекомендациях ADA 2021 г. также указано, что агонисты рецепторов ГПП-1 наряду с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) могут быть включены в схему лечения пациентов с высоким риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек или сердечной недостаточности.

Согласно консенсусу экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD), при высоком сердечно-сосудистом риске решение о назначении терапии агонистами рецепторов ГПП-1 или ингибиторами НГЛТ-2 принимается независимо от исходного или индивидуального целевого значения HbA1c и использования метформина².

Далее Е. Мошкович отметил, что условия рандомизированных контролируемых исследо-

ваний, на результатах которых основываются при обновлении клинических рекомендаций, несколько отличаются от условий реальной клинической практики, поэтому нельзя экстраполировать полученные в них данные на всю популяцию пациентов. Для подтверждения эффективности и безопасности тех или иных препаратов важны результаты как рандомизированных контролируемых исследований, так и исследований в условиях реальной клинической практики.

Эффективность агониста рецепторов ГПП-1 дулаглутида оценивалась и в рандомизированных контролируемых исследованиях, и в исследованиях в условиях реальной клинической практики. К первым прежде всего следует отнести клинические исследования AWARD фазы III. Их продолжительность составила от 26 до 104 недель. Дулаглутид применяли как в виде монотерапии, так и в сочетании с одним или двумя пероральными сахароснижающими препаратами, а также с инсулином³⁻⁸.

Дулаглутид в дозе 1,5 мг по сравнению с другими сахароснижающими препаратами более выраженно снижал уровень HbA1c – в среднем на 1,5%. Терапия дулаглутидом в дозе 1,5 мг также сопровождалась снижением массы тела (от 0,87 до 3,03 кг) независимо от фоновой терапии.

Дулаглутид в отличие от инсулина гларгин значительно уменьшал уровень глюкозы плазмы натощак, что отмечалось уже через две недели терапии и сохранялось на протяжении года.

Дулаглутид лучше обеспечивал достижение комбинированной цели лечения, включающей уровень HbA1c менее 7%, снижение HbA1c на 1% и более от исходного, отсутствие эпизодов гипогликемии и прибавки массы тела, чем инсулин гларгин⁹.

В исследованиях AWARD-2 и AWARD-9, в которых сравнивали эффективность монотерапии дулаглутидом и инсулином гларгин, а также комбинации дулаглутида с инсулином гларгин и комбинации базального инсулина с плацебо, продемонстрирована более низкая вариабельность гликемии при применении дулаглутида по сравнению с использованием инсулина гларгин.

«Это важный факт, так как вариабельность глюкозы в крови является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Следовательно, при выборе сахароснижающего препарата предпочтение следует отдавать тому, который бы качественно контролировал гликемию с минимальной ее вариабельностью», – подчеркнул выступающий.

Доказано, что агонисты рецепторов ГПП-1 обеспечивали более выра-

¹ Singh S., Wright E.E.Jr., Kwan A.Y.M. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 2. P. 228–238.

² Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* 2020. Vol. 43. № 2. P. 487–493.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ Umpierrez G., Povedano 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.

⁷ 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.

⁸ Jendle J., Rosenstock J., Blonde L. et al. Better glycemic control and less weight gain with once-weekly dulaglutide vs. once-daily insulin glargine, both combined with premeal insulin lispro, in type 2 diabetes patients (AWARD-4) // *ADA. 2014. Pres. 962-P. P. A246–A247.*

⁹ Romera I., Conget I., Vazquez L.A. et al. Once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in the early control of fasting serum glucose and HbA1c // *J. Diabetes Complications.* 2020. Vol. 34. № 7. P. 107575.



женный гликемический контроль без увеличения риска гипогликемий по сравнению с сульфонилмочевинной, глинидами, тиазолидиндионом, ингибиторами α -глюкозидазы, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) за счет глюкозозависимого механизма действия¹⁰ и значимое снижение массы тела по сравнению с сульфонилмочевинной, глинидами, тиазолидиндионом. Кроме того, применение агонистов рецепторов ГПП-1 позволяло достичь целевых показателей HbA1c с большей вероятностью, чем использование пероральных сахароснижающих препаратов.

В исследовании в условиях реальной клинической практики DISPEL дулаглутид (препарат Трулисити) превосходил инсулин гларгин в отношении снижения уровня HbA1c. Так, у пациентов с исходным HbA1c 8,6% через год терапии дулаглутидом зафиксировано его снижение на 1,12%, базальным инсулином – на 0,51%. Еще более впечатляющие результаты достигнуты у пациентов с исходным HbA1c более 10%. В группе дулаглутиды уровень HbA1c снизился на 2,11%, в группе базального инсулина – на 1,52%.

Обзор 27 исследований, также проведенных в условиях реальной клинической практики (базы данных страховых случаев и медицинских карт таких стран, как США, Канада, Великобритания, Швеция, Германия, Италия, Корея, Индия, Малайзия, Япония), подтвердил хороший сахароснижающий эффект дулаглутиды. На фоне терапии дулаглутидом максимальное снижение HbA1c составило 2,2%. Кроме того, подтверждено положительное влияние препарата

на массу тела. У больных сахарным диабетом 2 типа она снизилась на 2,1–6,4 кг¹¹.

Эффективность лечения сахарного диабета 2 типа в клинической практике во многом зависит от приверженности терапии, особенно инъекционной. Пациенты, начавшие терапию дулаглутидом, имели более высокую приверженность лечению, чем стартовавшие с семаглутида или эксенатида¹². Прежде всего это было обусловлено удобством и простотой применения дулаглутиды – вводится один раз в неделю подкожно с помощью шприц-ручки.

Среди исследований по оценке сердечно-сосудистых и почечных исходов антидиабетической терапии важное место занимает крупномасштабное исследование REWIND, в котором дулаглутид (Трулисити) в дозе 1,5 мг/нед назначали в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии. Дулаглутид способствовал снижению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта и инсульта на 12%, любых инсультов, в том числе нефатальных, на 24%, развития нефропатии на 15%¹³.

Далее Е. Мошкович поделился опытом применения агонистов рецепторов ГПП-1 в Израиле.

Прежде всего выступающий отметил, что ежегодно в стране публикуется так называемая корзина антидиабетических препаратов, которые предоставляются пациентам со значительной скидкой.

В 2021 г. в данной корзине доля агонистов рецепторов ГПП-1 составляет 26%. Это означает, что из 600 тыс. израильских больных сахарным диабетом 2 типа 26% по-

лучают препараты данной группы. Претендовать на указанные препараты могут лица с уровнем HbA1c 7,5% и более на фоне назначенной терапии и с ИМТ 28 кг/м² и более либо с ИМТ 25 кг/м² и более и при наличии одной из таких патологий, как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, хроническая болезнь почек или атеросклеротическое заболевание периферических сосудов.

В Израиле в структуре агонистов рецепторов ГПП-1 первенство удерживает дулаглутид (Трулисити) – 56,0% назначений. Второе место занимает лираглутид (33,0%), третье – семаглутид (7,5%), затем – эксенатид (2,0%) и ликсисенатид (0,5%).

Параллельно с увеличением доли агонистов рецепторов ГПП-1 в структуре сахароснижающей терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа уменьшается доля инсулинов. Так, с 2015 по 2020 г. она сократилась с 18 до 15%.

В заключение Е. Мошкович подчеркнул, что наличие агонистов рецепторов ГПП-1, обеспечивающих физиологическую, глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина без увеличения массы тела, риска развития сердечно-сосудистых и почечных событий, расширяет возможности оптимизации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа.

Профессор М.Б. Анциферов, поблагодарив Е. Мошковича за столь содержательное выступление, задал целый ряд вопросов, касающихся показателей заболеваемости сахарным диабетом 2 типа, стандартов и качества специализированной помощи больным диабетом, их обеспеченности сов-

¹⁰ Federici M.O., Gentilella R., Corcos A. et al. Changing the approach to type 2 diabetes treatment: a comparison of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sulphonylureas across the continuum of care // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2021 // <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.3434>.

¹¹ Robinson S., Boye K.S., Mody R. et al. Real-world effectiveness of dulaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: a literature review // *Diabetes Ther.* 2020. Vol. 11. № 7. P. 1437–1466.

¹² Mody R., Yu M., Nepal B. et al. Adherence and persistence among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with semaglutide and exenatide BCise: 6-month follow-up from US real-world data // *Diabetes Obes. Metab.* 2021. Vol. 23. № 1. P. 106–115.

¹³ Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R. et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2019. Vol. 394. № 10193. P. 131–138.



Сателлитный симпозиум компании «Лилли Фарма»

ременными сахароснижающими препаратами.

Отвечая на вопросы, Е. Мошкович констатировал, что в Израиле в структуре заболеваемости на долю сахарного диабета 2 типа приходится 9,8%. Поскольку в различных учреждениях страны работают всего 230 врачей-эндокринологов, этого явно недостаточно. Помощь пациентам с эндокринологическими заболеваниями также оказывают семейные врачи, прошедшие обуче-

ние. На сегодняшний день в Израиле порядка 63% пациентов с сахарным диабетом 2 типа имеют целевые показатели HbA1c, определенные стандартами оказания медицинской помощи, которые разработаны в соответствии с рекомендациями экспертов ADA. Как уже отмечалось, 26% больных получают агонисты рецепторов ГПП-1 по льготной цене, порядка 20% – ингибиторы НГЛТ-2 или ДПП-4. На вопрос профессора М.Б. Анциферова о том,

каким должно быть оптимальное количество пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих терапию агонистами рецепторов ГПП-1, Е. Мошкович ответил: «Я предпочел, чтобы такую возможность имели как минимум 40% больных с избыточной массой тела. Намечившаяся в последние годы тенденция дает основание надеяться, что со временем такие препараты станут доступны большему количеству пациентов».

Терапия агонистами рецепторов ГПП-1: анализ данных регистра сахарного диабета по московскому сегменту

По данным Федерального регистра сахарного диабета, представленным Николаем Александровичем ДЕМИДОВЫМ, к.м.н., врачом-эндокринологом городской больницы г. Московский, в 2020 г. в Москве впервые было зафиксировано незначительное уменьшение количества больных. Если в 2019 г. на учете состояло 331,8 тыс., в 2020 г. – 328,1 тыс. В то же время в 2019–2020 гг. отмечалась тенденция к снижению продолжительности жизни больных сахарным диабетом 2 типа. В 2019 г. продолжительность жизни среди женщин составила 78,8 года, среди мужчин – 72,1 года, в 2020 г. – 78,2 и 71,9 года соответственно.

У всех больных сохранялась тенденция к повышению частоты случаев развития осложнений диабета, прежде всего сердечно-сосудистых (инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности).

Именно сердечно-сосудистые осложнения составляли большинство в структуре смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Следует также отметить, что в 2020 г. структура смертности претерпела изменения, прежде всего в связи с коронавирусной инфекцией. На ее долю пришлось 9,9% случаев.

Анализ данных регистра в отношении сахароснижающей терапии свидетельствует, что незначительно снизилось количество пациентов с сахарным диабетом 2 типа, находящихся на инсулинотерапии: с 21,7% в 2018 г. до 21,0% в 2020 г. Одновременно возросло число использующих традиционные пероральные сахароснижающие препараты, в первую очередь метформин. В Москве его принимало 74,8% пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Улучшилась ситуация с обеспечением инновационными препаратами, обладающими дополнительным плейотропным действием, в том числе кардио- и нефропротекцией. В 2020 г. более 65 тыс. (20%) пациентов получали современные препараты (агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы НГЛТ-2 и ДПП-4), на 1 апреля 2021 г. таковых было уже более 72 тыс. (21,9%).

Агонисты рецепторов ГПП-1 получают 2977 (0,9%) пациентов с СД 2 типа, 1302 из них – комбинацию «ликсисенатид + инсулин гларгин», 753 – дулаглутид, 708 – лираглутид, 158 – эксенатид, 56 – ликсисенатид. В целом 10,2% используют препараты с кардио- и нефропротективными свойствами (агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2).

Реальная потребность в таких препаратах гораздо выше. Доказано, что треть пациентов с сахарным



К.м.н. Н.А. Демидов

диабетом 2 типа уже имеют установленные сердечно-сосудистые заболевания, остальные находятся в группе высокого сердечно-сосудистого риска.

«В алгоритмах оказания медицинской помощи больным диабетом 2019 г., подготовленных экспертами Российской ассоциации эндокринологов, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 рекомендованы в качестве первичной профилактики при наличии сердечно-сосудистых факторов риска и в качестве вторичной профилактики при наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний», – подчеркнул выступающий.

Позиция российских экспертов в этом вопросе согласуется с мнением зарубежных коллег. Так, в консенсусе ADA/EASD 2019 г. прописано, что агонисты рецепторов ГПП-1 могут быть показаны пациентам с сахарным диабетом 2 типа без установленного



XVII Московский съезд эндокринологов «Эндокринология столицы»

атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания в случае наличия высокого сердечно-сосудистого риска. При этом уточняется, что уровень доказательности использования агонистов рецепторов ГПП-1 для первичной профилактики самый сильный для дулаглутида, но недостаточный для других препаратов данной группы². Основанием для такого вывода прежде всего стали результаты исследования REWIND.

Согласно алгоритмам оказания медицинской помощи больным диабетом 2019 г. Российской ассоциации эндокринологов, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 также рекомендованы больным сахарным диабетом 2 типа с хронической болезнью почек I–IIIa стадий¹⁴.

Продолжая анализ статистических данных, Н.А. Демидов отметил, что в Москве с 2020 по 2021 г. количество больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями увеличилось. Если в феврале 2020 г. их насчитывалось

51 155 (15,4%), то в феврале 2021 г. – 59 205 (18,0%). Средний возраст пациентов составил 72 года, длительность диабета – более 12 лет, уровень HbA1c – 7,2%. Треть из них (29,7%) получает инсулин и имеет уровень HbA1c 7,8%.

При этом доля больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями, использующих кардиопротективные современные препараты, невелика. Однако в 2021 г. в этом вопросе отмечена положительная динамика. В частности, число получающих ингибиторы НГЛТ-2 без инсулинотерапии увеличилось с 5,3% в 2020 г. до 8,9% в 2021 г., в сочетании с инсулинотерапией – с 8,4 до 12,4%. Ситуация с назначением агонистов рецепторов ГПП-1 менее оптимистичная. На сегодняшний день их применяют всего 0,4% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без инсулинотерапии и 0,7% находящихся на инсулинотерапии.

В Москве обеспеченность кардиопротективными препара-

тами больных с несколькими сердечно-сосудистыми заболеваниями также улучшилась. В декабре 2020 г. их использовали 5,36%, в марте 2021 г. – 11,75%.

Завершая выступление, Н.А. Демидов отметил, что доказательства, полученные в отношении способности агонистов рецепторов ГПП-1 не только улучшать гликемический контроль, но и снижать сердечно-сосудистые риски, дают основание рекомендовать их для более широкого использования в диабетологической практике с целью профилактики сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2 типа.

Профессор М.Б. Анциферов в свою очередь попросил докладчика на основании данных регистра представить портрет больного сахарным диабетом 2 типа, получающего терапию агонистом рецепторов ГПП-1. По словам Н.А. Демидова, это пациент в возрасте до 60 лет с длительностью диабета до десяти лет и страдающий ожирением.



К.м.н. А.И. Кочетков

На возможностях профилактики сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом с или без сопутствующей сердечной патологии сфокусировал свое выступление Алексей Иванович КОЧЕТКОВ, к.м.н., доцент кафедры терапии

Преимущество агонистов рецепторов ГПП-1: взгляд кардиолога

и полиморбидной патологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Для детального рассмотрения оптимальных терапевтических подходов докладчик представил клинический случай.

Пациент, 52 года. Страдает сахарным диабетом 2 типа в течение шести лет, ведет малоподвижный образ жизни, диету не соблюдает, курит, употребляет спиртные напитки (пиво). Отягощенная наследственность по материнской линии в отношении сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии (ишемический инсульт). Сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия с повышением артериального дав-

ления до 170/100 мм рт. ст., гиперхолестеринемия.

При обследовании: уровень HbA1c – 8,3%, ИМТ – 36 кг/м² (ожирение второй степени), артериальное давление – 155/95 мм рт. ст. (артериальная гипертензия первой степени), ХС – 6,9 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 2,8 ммоль/л, ХС-ЛПВП – 0,7 ммоль/л, триглицериды – 3,2 ммоль/л, расчетная СКФ – 92 мл/мин/1,73 м².

Получает сахароснижающую терапию по следующей схеме: метформин в дозе 1000 мг два раза в день, гликлазид МВ в дозе 60 мг/сут, а также гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг и лизиноприл в дозе 20 мг.

У пациента нет установленных атеросклеротических сердечно-

¹⁴ Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск, 2019.



Сателлитный симпозиум компании «Лилли Фарма»

сосудистых заболеваний или сердечно-сосудистых событий. Однако сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и еще пул факторов позволяют отнести его к группе высокого сердечно-сосудистого риска.

Среди основных патогенетических причин атеросклеротических поражений сосудистого русла при сахарном диабете 2 типа особое место отводится инсулинорезистентности со стимуляцией атерогенеза, снижением жизнеспособности макрофагов, уменьшением роста капиллярной сети в периферических тканях и вазодилатации, на смену которой приходит вазоконстрикция. Такой каскад приводит к проградияентному течению атеросклероза. Гипергликемия способствует повышению ригидности сосудистого русла и скорости пульсовой волны до более 10 м/с. Свой вклад вносят повышение концентрации активных форм кислорода, снижение биодоступности оксида азота, вазоконстрикция, нарушение функции эндотелия, внутриклеточные механизмы. В результате развиваются микро- и макроангиопатии, лежащие в основе атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений¹⁵.

В настоящее время установлено, что интенсивный контроль гликемии характеризуется умеренной пользой в отношении профилактики и развития макрососудистых заболеваний и событий.

Пациентам необходим многофакторный подход, который наряду с изменением образа жизни и контролем гликемии с применением препаратов, обладающих плейотропными эффектами, предусматривает контроль дис-

липидемии, артериальной гипертензии и тромбообразования (по показаниям)¹⁶.

В совместных рекомендациях экспертов Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета 2019 г. отмечено, что лицам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким сердечно-сосудистым риском без специфической терапии можно назначать агонисты рецепторов ГПП-1 или ингибиторы НГЛТ-2 с последующим добавлением метформина при недостижении целевого уровня HbA1c. Если такие пациенты уже получают метформин, следует рассмотреть возможность добавления в схему лечения препаратов указанных выше классов.

Необходимость применения в данной популяции агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов НГЛТ-2 отражена и в руководстве Американской диабетической ассоциации 2021 г., и в алгоритмах Российской ассоциации эндокринологов 2019 г.

Таким образом, ведущие зарубежные и российские эксперты подчеркивают значимость новых инновационных классов препаратов, в первую очередь агонистов рецепторов ГПП-1, в улучшении прогноза у пациентов с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском их развития. Используемый в клинической практике класс агонистов рецепторов ГПП-1 неоднороден. Одни препараты были разработаны на основе человеческого ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид), другие – молекулы эксендина 4 (эксенатид, ликсисенатид). Как следствие, различие в молекулярной массе, дли-

тельности действия, кратности введения.

В контексте рассматриваемой темы особый интерес представляют плейотропные эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 на сосудистую стенку. Прежде всего препараты данного класса влияют на процессы вялотекущего хронического воспаления. Они повышают вазодилатацию, снижают экспрессию молекул адгезии и апоптоз в эндотелиальных клетках, уменьшая выброс провоспалительных цитокинов и формирование пенных клеток. Немаловажной является способность снижать пролиферацию гладкомышечных клеток в интимае сосудов.

Следовательно, агонисты рецепторов ГПП-1 обладают защитными и модулирующими сердечно-сосудистыми эффектами, часть которых опосредуется влиянием на сосудистую стенку¹⁶.

«В настоящее время продолжают исследования по выявлению новых факторов риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Речь, в частности, идет о толщине эпикардиальной жировой ткани как трансдукторе системных воспалительных заболеваний», – пояснил выступающий. Метаболические и системные воспалительные заболевания могут потенцировать накопление и дисфункцию эпикардиальной жировой ткани, которая служит источником адипоцитокинов и мезенхимальных клеток, что в свою очередь может приводить к развитию фиброза и кардиальной ригидности.

Установлено, что рецепторы ГПП-1 эпикардиальной жировой ткани связаны с генами, участвующими в окислении жирных

¹⁵ 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.

¹⁶ Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 39. P. 3035–3087.



кислот и дифференцировке белого жира в бурый. Следовательно, агонисты рецепторов ГПП-1 могут уменьшать местный адипогенез, увеличивать утилизацию жировой ткани и индуцировать дифференцировку бурого жира. Поскольку эпикардальная жировая ткань находится в непосредственной близости от миокарда и коронарных артерий, положительные эффекты активации рецепторов ГПП-1 могут распространяться и на сердечную мышцу.

В связи со сказанным особый интерес могут представлять результаты исследования о влиянии дулаглутида и семиглутида на толщину эпикардальной жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В обеих группах толщина эпикардальной жировой ткани уменьшилась на 20% через 12 недель терапии.

Положительное влияние агонистов рецепторов ГПП-1 у пациентов с имеющимися атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями доказано в ряде исследований.

Однако только в исследовании REWIND продемонстрирована способность препарата данного класса дулаглутида (Трулисити) снижать риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа даже в отсутствие исходной патологии сердечно-сосудистой системы. Популяция исследования REWIND максимально отражала популяцию пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике¹⁷. В исследование включали лиц с подтвержденной сердечно-сосудистой патологией (31%), а также с разным количеством факторов сердечно-сосудистого риска. Всего в нем принял участие 9901 пациент с исходным уровнем HbA1c 7,3%. Медиана наблюдения составила 5,4 года.

Препарат Трулисити в отличие от плацебо снижал частоту достижения комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, на 12%¹³. Кроме того, он обладал более выраженным антигипертензивным эффектом, способствуя достоверному снижению систолического артериального давления в среднем на 1,7 мм рт. ст. и частоты сердечных сокращений на 1,9 в минуту. На фоне лечения Трулисити также уменьшился уровень ХС-ЛПНП.

«В настоящее время препарат Трулисити одобрен для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии у взрослых больных сахарным диабетом 2 типа с уже диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями или с множественными факторами их развития», – констатировал докладчик.

Возвращаясь к клиническому примеру, А.И. Кочетков отметил, что пациенту, безусловно, требовалась оптимизация терапии, чтобы улучшить прогноз и предупредить развитие сердечно-сосудистых катастроф.

Прежде всего были определены основные цели лечения: уровень HbA1c менее 7%, артериальное давление менее 130/80 мм рт. ст., снижение массы тела на 5–10%, уровень ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л, отсутствие гипогликемий.

Для достижения поставленных целей была скорректирована схема лечения. В нее добавили препарат Трулисити в дозе 1,5 мг, телмисартан в дозе 80 мг, амлодипин в дозе 5 мг, розувастатин в дозе 20 мг.

Таким образом, на сегодняшний день пациент получает гликлазид МВ в дозе 60 мг/сут (с последующим снижением дозы),

метформин в дозе 2000 мг/сут, Трулисити в дозе 1,5 мг/сут, телмисартан в дозе 80 мг, амлодипин в дозе 5 мг, розувастатин в дозе 20 мг.

Завершая выступление, А.И. Кочетков подчеркнул необходимость назначения агонистов рецепторов ГПП-1 пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Один из представителей этого класса – препарат Трулисити доказал эффективность и в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Комментируя выступление, профессор М.Б. Анциферов отметил значимость затронутых проблем, в частности связанных с грамотным выбором сахароснижающего препарата при наличии сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых факторов риска. «Поменяв один препарат на другой, можно дать пациенту шанс выжить. Это стратегически важный подход, который требует дальнейшего экспертного анализа», – уточнил модератор симпозиума.

Заключение

Ведущие зарубежные и российские эксперты отметили большое значение агонистов рецепторов ГПП-1 в улучшении прогноза у пациентов с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском их развития. Особо было отмечено, что применение дулаглутида (препарата Трулисити) на разных этапах сахарного диабета 2 типа позволяет безопасно снижать уровень гликированного гемоглобина, массу тела, артериальное давление, дислипидемию, тем самым улучшая качество и продолжительность жизни пациентов. ❁

¹⁷ Boye K.S., Riddle M.C., Gerstein H.C. et al. Generalizability of glucagon-like peptide-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials to the overall type 2 diabetes population in the United States // *Diabetes Obes. Metab.* 2019. Vol. 21. № 6. P. 1299–1304.

НОВАЯ ЦЕНА ОТ
5 118* руб.



Трулисити®



ДОСТИЧЬ БОЛЬШЕГО МЕНЬШИМИ УСИЛИЯМИ



показал ВЫСОКУЮ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
в снижении HbA1c до **2,1%**^{1**}



СНИЖЕНИЕ РИСКА
РАЗВИТИЯ больших
СС СОБЫТИЙ на **12%²**



для **99%** ПАЦИЕНТОВ
шприц-ручка «ПРОСТА»
или «ОЧЕНЬ ПРОСТА»
в использовании³

1. Mody R et al. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019;7:e000884; 2. 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; 3. Matfin G et al. J Diabetes Sci Technol. 2015;9:1071-1079.

* Цена в аптеках может отличаться, указанная цена взята на сайте на дату 15.03.2021 <https://003ms.ru/catalog/lekarstvennyye-sredstva/pishhevaritel'naya-sistema-i-obmen-vesh-hestv/trulisitirastvor-1-5-mg-0-5-ml-4-shpric-ruchki-po-0-5-ml-dlya-inekciy>

** <http://grls.rosminzdrav.ru>, данные на февраль 2021 г.

*** в группе пациентов с исходным HbA1c > 9%

Регистрационный номер: ЛП-003682 от 07.02.2020.

ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

На правах рекламы
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 I и 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. При добавлении дулаглутида к текущей терапии метформин или/или пiogлилизон прием метформина и/или пiogлилизона можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутида к текущей терапии метформин и/или SGLT2i прием метформина и SGLT2i можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутида к текущей терапии производным сульфонилмочевины или инсулина для уменьшения риска развития гипогликемии. Дополнительного самоконтроля гликемии для коррекции дозы дулаглутида не требуется. В случае комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином, особенно в случаях начала терапии препаратом Трулисити®, требуется проведение самоконтроля, так как может потребоваться коррекция дозы инсулина или производного сульфонилмочевины. Рекомендуется пошаговое снижение дозы 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: ≥ 1/10; часто: ≥ 1/100 – < 1/10; нечасто: ≥ 1/1000 – < 1/100; редко: > 1/10000 – < 1/1000; очень редко: < 1/10000; частота не известна (невозможно установить на основании имеющихся данных)). Очень часто: гипогликемия* (при применении в сочетании с инсулином, метформин, глимепиридом или метформин и глимепиридом), тошнота, диарея, рвота, боль в животе. Часто: гипогликемия (при применении в качестве монотерапии или в сочетании с метформин и пiogлилизон), 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 ≤ 3,9 ммоль/л. Только для дулаглутида в дозе 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 вместимостью 1 мл из нейтрального стекла типа 1 с небольшим ободком, укрупненной с одной стороны резиновым плунжером, а с другой стороны снабженный иглой для инъекций 29 G с защитным колпачком для инъекционных игл. Шприц встраивают в шприц-ручку. По 4 шприц-ручки в пачке картонной. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Не применять препарат, если он был заморожен. Приобретенный в аптеке препарат допускается хранить при температуре не выше 30 °С в течение 14 дней. Хранить в местах, недоступных для детей. СРОК ГОДНОСТИ 2 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке. Наименования и адреса производственных площадок: Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка: «Эли Лилли энд Компани», США, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США. Вторичная упаковка и выпускательный контроль качества: «Эли Лилли энд Компани», США, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США или «Эли Лилли Италия С.П.А.», Италия Виа Грамски, 731-733, 50019-Сесто-Фьорентино (Флоренция), Италия. За полной информацией обращайтесь к инструкции препарата Трулисити®.

Lilly

ООО «Лилли Фарма», Москва, Пресненская наб. д. 10
телефон + 7(495)258-50-01 факс +7(495)258-50-05

трулисити®
дулаглутид инъекция 1 раз в неделю

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

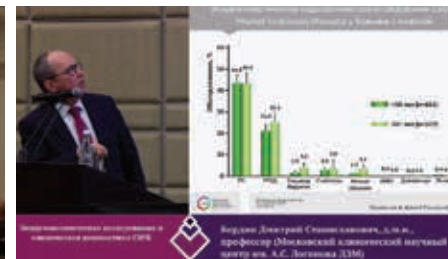


Изображения в 2 окна
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





XXI 23–25
сентября 2021
**КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО
ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



WWW.CONGRESS-ROU.RU

Реклама

Организаторы:



При поддержке:





Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

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

Реклама



Журнал для врачей различных специальностей «Эффективная фармакотерапия»

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



Журнал для врачей
«Национальная онкологическая программа 2030»



Журнал для организаторов здравоохранения
Hi + Med.
Высокие технологии в медицине

Реклама

