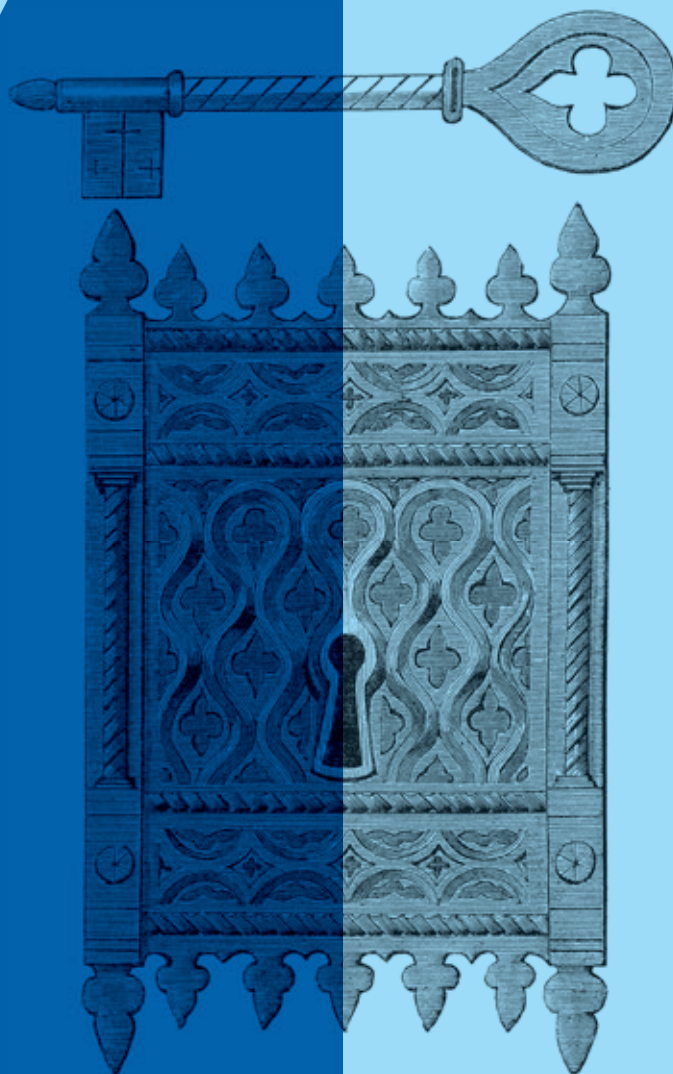


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№ **12** ТОМ 15
2019



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №2

Тема номера «Сахарный диабет»



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 препаратах 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_06_2017. Одобрено 22.12.2017. Действителен до 12.2019

Реклама



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

«Персонализированная
медицина и практическое
здравоохранение»*



**VIII (XXVI) Национальный
эндокринологический
конгресс**

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ: с 29 мая по 1 июня 2019 года

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, здание президиума Российской академии наук (Ленинский проспект, дом 32А)

ОРГАНИЗАТОРЫ: Министерство здравоохранения Российской Федерации, общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

1. Эпидемиология и патогенез эндокринных заболеваний
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в науке и практике: вопросы медико-социальной реабилитации больных с эндокринными заболеваниями
3. Эндокринология будущего – персонализированная медицина в XXI веке
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику
5. Орфанные заболевания в России
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений у детей, подростков и взрослых. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета. Структурированные программы и трансляционные методы обучения самоконтролю СД
7. Помповая инсулинотерапия и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт
8. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет. Климактерий у больных с нарушением углеводного обмена и с сахарным диабетом. Сохранение качества жизни пациенток
9. Инновационные высокотехнологичные методы диагностики и лечения микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета. Коморбидный пациент
10. Ремиссия сахарного диабета: инкретиновые гормоны и их роль в развитии и ремиссии диабета и её зависимость от способа введения экзогенных гормонов
11. Актуальные проблемы эндокринной хирургии: опухоли надпочечников, аденокортикальный рак, феохромоцитомы и т.д. Эндокринная хирургия в детском возрасте
12. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема. Проблемы бариатрической хирургии, послеоперационный мониторинг больных
13. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний. Опухоли гипофиза и АКТГ-зависимый гиперкортицизм. Несахарный диабет и нарушения водно-электролитного обмена
14. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы
15. Остеопороз, остеопении и другие метаболические заболевания скелета: причины и механизмы развития, оценка эффективности лечения и профилактики, новые мишени терапии
16. Высокотехнологическая медицинская помощь в эндокринологии
17. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная аутоиммунная патология
18. Репродуктивное здоровье женщин и мужчин: от пубертата до мено- и андропазузы: передовые технологии в гинекологии и андрологии, антивозрастная медицина
19. Гипо- и гиперпаратиреоз, дефицит витамина D у детей и взрослых
20. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии
21. Разработка и оптимизация стандартов и протоколов диагностики и лечения эндокринных заболеваний
22. Представление и обсуждение проектов национальных клинических рекомендаций
23. Проблемы лекарственных взаимодействий в практике врача-эндокринолога
24. Радионуклидная диагностика и терапия эндокринных заболеваний
25. Новая модель непрерывного медицинского образования, современные информационные технологии дистанционного обучения
26. Междисциплинарная интеграция эндокринологов и врачей смежных специальностей
27. Онкоэндокринология и ядерная медицина

Программа конгресса представляет интерес для врачей в области эндокринологии и детской эндокринологии, кардиологии и терапии, бариатрии, генетики и геронтологии, педиатрии и репродуктологии, травматологии и ортопедии, ревматологии, нефрологии, хирургии и др.

Формат организации конгресса включает проведение пленарных лекций, научных заседаний и симпозиумов, круглых столов, научно-практических школ с разбором клинических случаев и мастер-классов с участием ведущих отечественных и зарубежных экспертов, демонстрации новейших информационных технологий.

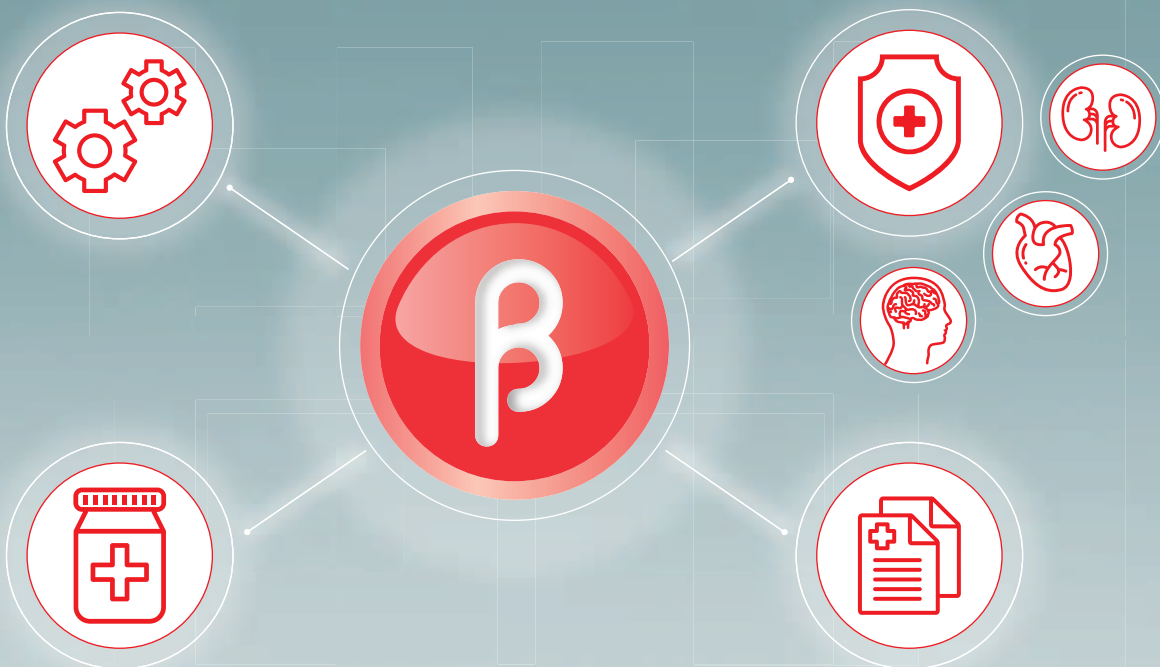
ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:
WWW.RAE-ORG.RU

Резистентность к инсулину? Новое решение известной проблемы!

Новый препарат с уникальным механизмом действия
для лечения сахарного диабета в составе комплексной терапии

Работает на уровне
рецепторов инсулина¹

Оказывает
эндотелиопротективное
действие¹



Повышает эффективность
гипогликемической
терапии¹

Снижает риск развития
побочных эффектов
инсулинотерапии¹



РУ ЛСР-007376/10

materia  medica

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»,
127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д.9
Тел./факс: 8 (495) 684-43-33, www.materiamedica.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
1.инструкция по медицинскому применению
препарата Субетта РУ ЛСР-007376/10

реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 12.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 12.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*),
д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
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, 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)
Fait 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)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, И.А. БОРИСОВ,
Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ, А.В. КАЛИНИН,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

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. TABEYEV, 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. NEZANANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

Тираж 23 500 экз. Выходит 7 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Тема номера «Сахарный диабет»

- С.Н. СТЯЖКИНА, Э.Д. БАЙРАМКУЛОВ, Н.А. КИРЬЯНОВ,
Т.Е. ЧЕРНЫШОВА, А.А. НАУМОВА, А.Е. МАТУСЕВИЧ
Возможности иммунотерапии при синдроме
диабетической стопы 8
- А.М. МКРТУМЯН, Л.В. ЕГШАТЯН
Субетта – новый активатор рецептора инсулина 12
- С.В. ПОДАЧИНА
Ситаглиптин – безопасное и эффективное лечение
сахарного диабета 18
- К.В. АНТОНОВА, О.В. ЛАГОДА
Поражение центральной и периферической
нервной системы у больных сахарным диабетом 2 типа 22
- А.М. МКРТУМЯН, А.С. ДУХАНИН
«Дорожная карта» препарата Диабетон МВ 28
- Е.А. ПИГАРОВА, А.А. ПЕТРУШКИНА, Е.В. МОРОЗОВА
Терапевтические возможности альфа-липоевой кислоты 40

Эпидемиологические исследования

- Е.А. АЗИЗОВА, Е.Н. АНДРЕЕВА, А.М. МКРТУМЯН
Клинико-гормональные особенности синдрома
поликистозных яичников при патологии
щитовидной железы 46

Contents

Subject of Issue 'Diabetes Mellitus'

- S.N. STYAZHKINA, E.D. BAYRAMKULOV, N.A. KIRYANOV,
T.Ye. CHERNYSHOVA, A.A. NAUMOVA, A.Ye. MATUSEVICH
Possibilities of Immunotherapy in Diabetic
Foot Syndrome 8
- A.M. MKRTUMYAN, L.V. YEGSHATYAN
Subetta – a New Activator of the Insulin Receptor 12
- S.V. PODACHINA
Sitagliptin – Safe and Effective Treatment
of Diabetes 18
- K.V. ANTONOVA, O.V. LAGODA
Central and Peripheral Nervous System Damage
in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus 22
- A.M. MKRTUMYAN, A.S. DUKHANIN
'Road Map' of the Drug Diabeton MR 28
- E.A. PIGAROVA, A.A. PETRUSHKINA, E.V. MOROZOVA
Therapeutic Potential of Alpha-Lipoic Acid 40

Epidemiological Studies

- Ye.A. AZIZOVA, Ye.N. ANDREYEVA, A.M. MKRTUMYAN
Clinical and Hormonal Features
of Polycystic Ovary Syndrome
in Thyroid Pathology 46



Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. м. «Мякинино», 65 км МКАД

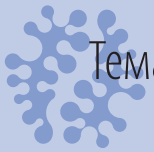
Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

18+ Реклама



Возможности иммунотерапии при синдроме диабетической стопы

С.Н. Стяжкина, д.м.н., проф., Э.Д. Байрамкулов, Н.А. Кирьянов, д.м.н., проф., Т.Е. Чернышова, д.м.н., проф., А.А. Наумова, А.Е. Матусевич

Адрес для переписки: Светлана Николаевна Стяжкина, asu@rkb1.udm.ru

Для цитирования: Стяжкина С.Н., Байрамкулов Э.Н., Кирьянов Н.А. и др. Возможности иммунотерапии при синдроме диабетической стопы // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 8–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-12-8-10

Одним из звеньев патогенеза синдрома диабетической стопы (СДС) считается вторичная иммунологическая недостаточность. В связи с этим целесообразно проведение комплексной терапии с применением Ронколейкина, клетками-мишенями которого являются Т- и В-лимфоциты.

Исследование эффективности комплексной терапии с добавлением препарата Ронколейкин проведено у пациентов с СДС. Основную группу составили 50 больных, группу сравнения – 26. Через семь – десять дней применения препарата Ронколейкин достоверно увеличилось количество Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19) ($p < 0,05$). В группе сравнения в указанный период достоверно возросло лишь количество Т-лимфоцитов. На 14–21-е сутки лечения в основной группе все показатели иммунограммы приблизились к норме, в группе сравнения – достоверно изменились CD3, CD4, фагоцитарная активность нейтрофилов. В отношении остальных показателей тенденции к нормализации не наблюдалось.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, цитокиноterapia, Ронколейкин

Синдром диабетической стопы (СДС) считается одним из частых осложнений сахарного диабета (СД). Его распространенность варьируется от 4 до 10%. С данной патологией связана примерно треть всех госпитализаций больных сахарным диабетом. Кроме того, она нередко становится причиной ампутации нижних конечностей у пациентов с СДС. Так, в структуре ампутаций нетравматического характера указанные случаи составляют 50–75% [1]. Бо-

лее чем у 50% прооперированных пациентов в течение четырех лет проводится контралатеральная ампутация. Летальность при септических осложнениях достигает 40–60%. Длительные госпитализации, инвалидизация, необходимость реабилитации ассоциируются с дополнительными расходами не только пациентов, но и системы здравоохранения [1–5].

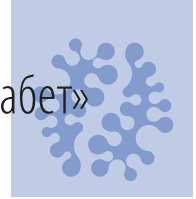
В настоящее время установлено, что одним из звеньев патогенеза СДС является иммунодефицит.

Наличие и выраженность иммунодефицита напрямую зависят от длительности сахарного диабета, а также тяжести СДС.

При тяжелом течении СДС вторичный иммунодефицит развивается практически у всех пациентов. Ранним его проявлением служит абсолютная лимфопения (менее 1200 клеток в 1 мм). В частности, снижаются лимфоидные субпопуляции CD3, CD4 и CD8, то есть уровень Т-хелперов 1 и цитотоксических лимфоцитов. Необходимо отметить, что сокращение популяций CD3 и CD4 коррелирует со степенью тяжести синдрома диабетической стопы [6]. При гангренах и гнойных осложнениях могут развиваться гнойно-септические заболевания.

В случае системного воспалительного ответа запускаются механизмы компенсаторного противовоспалительного ответа. Для ранней стадии компенсаторного противовоспалительного ответа характерно преобладание интерлейкинов (IL) 4 и 10, уменьшение выработки иммуноглобулинов (Ig), массовый апоптоз иммунных клеток и катастрофическое снижение уровня IL-2 [4].

Для развития сепсиса необходимы не только провоспалительные цитокины, но и провоспалительные медиаторы. Баланс между этими оппозиционными группами определяет характер течения и исход гнойно-септического заболевания. Соответственно восстановление цитокинового баланса можно рассматривать в качестве перспективного



метода лечения гнойно-септических заболеваний.

Рекомбинантные цитокины – генно-инженерные аналоги эндогенных цитокинов. Они обладают как замещающими, так и индуктивными (регуляторными) свойствами [2, 7]. Эндогенные цитокины, в частности IL-2, признаны основными регуляторами межклеточных взаимодействий разных физиологических систем организма. IL-2 обладает свойствами одного из главных ростовых и мобилизационных факторов адаптивного иммунного ответа. Он способен регулировать эффекты и усиливать цитотоксический потенциал иммунокомпетентных клеток. IL-2 активирует клональную пролиферацию и дифференциацию Т- и В-лимфоцитов, усиливает эффект цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL-клеток) и естественных киллеров (NK-клеток), а также активность моноклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток, в том числе дендритных, стимулирует синтез плазматическими клетками специфических иммуноглобулинов большинства изотопов, наряду с этим уменьшает апоптоз моноклеаров и нейтрофилов [6].

Эффективными иммунокорректорами при гнойно-септической и инфекционной патологии оказались цитокиновые препараты, такие как рекомбинантные интерфероны, ростовые и колониестимулирующие факторы, отдельные интерлейкины [6].

К одним из таких препаратов относится рекомбинантный IL-2 человека (rIL-2) Ронколейкин.

Ронколейкин с 1995 г. разрешен к применению у взрослых, с 2008 г. – у детей с первого дня жизни. Препарат включен в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств № ЛС 001810 от 27.07.2011.

Клинические эффекты Ронколейкина связаны с его способностью стимулировать противoinфекционный и противоопухолевый иммунитет. Воздействуя на разные клеточные мишени, препарат в конечном итоге повышает эффективность работы врожденного и приобретенного иммунитета.

Активация механизмов врожденного и приобретенного иммунитета приводит к более быстрой элиминации этиопатогенных микроорганизмов, что способно значительно повысить эффективность лечения. Необходимо отметить, что иммуно-реставрационный эффект в отношении иммунных клеток и иммунной системы достигается при курсовом применении Ронколейкина.

Целью исследования стала оценка роли Ронколейкина в повышении эффективности комплексной терапии синдрома диабетической стопы.

Материал и методы

В Первую республиканскую клиническую больницу Министерства здравоохранения Удмуртской республики (г. Ижевск) в 2014 г. госпитализировано 34 больных СД 2 типа с СДС, в 2015 г. – 25, в 2016 г. – 25, в 2017 г. – 34 пациента. Среди них 40% мужчин и 60% женщин. Средний возраст мужчин – 45–62 года, женщин – 51–77 лет. Средний возраст всех пациентов составил 56,4 года.

С 2014 по 2017 г. консервативное лечение проведено 57% больных, ампутация разного уровня – 43%.

Ампутация на уровне пальцев стоп выполнена в 71,5% случаев, на уровне бедра – в 28,5%. Вскрытие флегмон потребовалось каждому пятому пациенту – 21% случаев. От ампутации отказались 4% больных.

В исследование было включено 76 пациентов с СД 2 типа, осложненным СДС. Их разделили на две группы: основную (n = 50) и сравнения (n = 26). Сепсис выявлен у 17% пациентов: в основной группе у шести (21%) больных, в группе сравнения – у четырех (15%).

Пациенты основной группы получали цитокинотерапию (34 человека), группы сравнения – традиционное лечение (25 человек).

Препарат Ронколейкин вводили по следующей схеме: внутривенно по 0,5 мг № 3 с интервалом три дня. До операции – 0,5 мг за два – четыре дня.

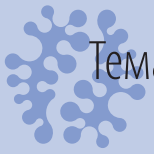
Обработка данных проводилась с использованием методов вариационной статистики. Определяли среднее значение (M), вероятность расхождений (m), достоверность изменений (t-критерий Стьюдента). Различия считали достоверными при p < 0,05.

Результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с СДС основной группы и группы сравнения

Показатель (норма)	Исходно (до операции и иммунотерапии)		Через 7–10 дней лечения		Через 14–20 дней лечения	
	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
CD3 (60–80%)	36,8 ± 1,2	35,9 ± 0,9*	40,1 ± 1,3**	36,5 ± 1,2**	57,3 ± 2,3**	39,8 ± 2,6**
CD4 (35–50%)	28,2 ± 0,7	27,6 ± 1,8	32,4 ± 0,9**	28,0 ± 1,2	40,1 ± 1,4**	29,3 ± 2,2**
CD8 (16–39%)	12,1 ± 0,5	12,6 ± 1,6	14,2 ± 0,7**	13,2 ± 1,4	18,4 ± 1,2**	13,9 ± 1,7
CD19 (20–15%)	12,4 ± 0,7	11,9 ± 1,4	16,2 ± 1,1**	13,1 ± 0,6	20,8 ± 0,9**	14,5 ± 0,7
Фагоцитарная активность нейтрофилов (0,7–1,4 ед.)	0,50 ± 0,05	0,60 ± 0,03*	0,60 ± 0,08**	0,60 ± 0,05	1,10 ± 0,09**	0,70 ± 0,03**
IgA (0,6–2,8 г/л)	1,3 ± 0,5	1,6 ± 0,8	1,5 ± 0,6	1,7 ± 0,4	2,4 ± 0,5**	1,7 ± 0,6
IgM (0,6–2,0 г/л)	0,5 ± 0,7	0,7 ± 0,1*	0,6 ± 0,3	0,8 ± 0,3	1,6 ± 0,4**	0,9 ± 0,2
IgG (9,8–12,5 г/л)	7,2 ± 2,2	8,1 ± 1,9	8,4 ± 3,1	8,9 ± 1,6	10,1 ± 0,8**	9,1 ± 0,9
Макрофагальная активность нейтрофилов (60–80%)	49,5 ± 2,3	50,1 ± 2,1	55,4 ± 2,1**	51,1 ± 2,3	66,1 ± 3,1**	55,4 ± 2,6

* p < 0,05, различия между группами достоверны.

** p < 0,05, различия в той же группе достоверны.



Результаты

Длительность лечения больных СДС в основной группе составила $24,6 \pm 4,3$ койко-дня, в группе сравнения – $30,2 \pm 6,8$ койко-дня, больных с сепсисом в основной группе – $44,6 \pm 14,5$ койко-дня, в группе сравнения – $54,8 \pm 12,9$ койко-дня ($p = 0,02$).

На фоне комплексного лечения с применением Ронколейкина у пациентов с СДС основной группы через семь – десять дней отмечено достоверное увеличение Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19) ($p < 0,05$). При этом у пациентов группы сравнения достоверно повысилось лишь количество Т-лимфоцитов. В основной группе также наблюдалось увеличение фагоцитарной и макрофагальной активности нейтрофилов ($p < 0,05$), уровня Ig (недостоверно).

Через 14–20 дней в основной группе все показатели иммунограммы достоверно повысились и достигли нормы. В группе сравнения достоверно увеличилось количество CD3,

CD4, макрофагальная и фагоцитарная активность нейтрофилов. Однако изменения других показателей были незначительными (таблица).

Оценка динамики показателей иммунограммы подтвердила наличие у пациентов с СДС Т- и В-клеточного иммунодефицита.

Установлено, что включение в комплексное лечение Ронколейкина (rIL-2) приводило к нормализации соотношения субпопуляций иммунных клеток за счет стимуляции клональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов. Ронколейкин повышал функциональную активность иммунокомпетентных клеток: усиливал эффекторный потенциал цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров, фагоцитирующих мононуклеаров, а также синтез иммуноглобулинов.

Кроме того, иммунотерапия способствовала уменьшению болевого синдрома и более быстрому отграничению участков гнойно-некротического поражения с формированием демаркационной зоны. Как следствие, повысилась частота проведения органоспе-

регающих операций и уменьшилось количество повторных ампутаций из-за снижения частоты послеоперационных осложнений. Не было зафиксировано ни одного случая диабетической комы и летального исхода.

У больных, перенесших операцию, не отмечалось несостоятельности культи, таких частых осложнений раневого процесса, как рожистое воспаление, тромбофлебит, формирование обширных зон некроза кожи. Количество ампутаций снизилось на 12% в группе сравнения и на 31% в основной группе.

Вывод

При адекватном оперативном пособии включение в комплексное лечение пациентов с СДС препарата Ронколейкин приводит к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, улучшению клинического состояния. Это позволяет снизить продолжительность стационарного лечения и уменьшить количество случаев гнойно-септических осложнений и летальных исходов. ❁

Литература

1. Анциферов М.Б., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р. Медицинская литература, книга по медицине. Учебник. 2010.
2. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994.
3. Гринев М.В., Громов М.И., Цибин Ю.Н. и др. Интерлейкин-2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса // Анестезиология и реаниматология. 1994. № 6. С. 25–28.
4. Лукин П.С., Панин А.С., Заривчацкий М.Ф., Блинов С.А. Результаты комплексного лечения пациентов с синдромом

диабетической стопы // Пермский медицинский журнал. 2015. Т. 32. № 4. С. 32–36.

5. Оболенский В.Н., Никитин В.Г., Леваль П.Ш. и др. Лечение-диагностический алгоритм при синдроме диабетической стопы: стандарты и новые технологии // РМЖ. 2012. Т. 20. № 12. С. 585–598.
6. Егоренков М.В. Иммунокоррекция осложненных форм синдрома диабетической стопы: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002.
7. Крепкогорский Н.В. Применение цитокинотерапии рекомбинантным IL2 в хирургическом лечении больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы: дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2007.

Possibilities of Immunotherapy in Diabetic Foot Syndrome

S.N. Styazhkina, DM, PhD, Prof., E.D. Bayramkulov, N.A. Kiryanov, DM, PhD, Prof., T.Ye. Chernyshova, DM, PhD, Prof., A.A. Naumova, A.Ye. Matusevich

Izhevsk State Medical Academy

Contact person: Svetlana Nikolayevna Styazhkina, asu@rkb1.udm.ru

One of the links in the pathogenesis of diabetic foot syndrome is immunodeficiency. A study of the effectiveness of the drug Roncoleukin in 76 patients with diabetic foot syndrome. The main group consisted of 50 patients, the control group – 26 patients. When the dynamic observation after 7–10 days there was a significant increase in T-lymphocytes (CD3), T-helper cells (CD4), T-suppressors (CD8), B-lymphocytes (CD19) ($p < 0,05$), compared to the control group, where there is only a small number of T-lymphocytes. In the control group, all confidence indicators changed: CD3, CD4, macrophage activity and phagocytic activity of neutrophils, the rest do not tend to normalize it.

Key words: diabetic foot syndrome, cytokine therapy, Roncoleukin

эндокринология



www.medcongress.pro

Российский
национальный
медицинский конгресс

Биеннале искусства медицины

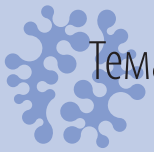
Мнения
и доказательства

11–13 сентября
2019



Санкт-Петербург





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

Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Субетта – новый активатор рецептора инсулина

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф., Л.В. Егшатын, к.м.н.

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

Для цитирования: Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Субетта – новый активатор рецептора инсулина // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 12–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-12-12-17

Несмотря на разнообразие антидиабетических препаратов, большинство пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) не достигают индивидуальных целей лечения. При неудовлетворительном контроле гликемии на любом этапе заболевания необходимо своевременно корректировать терапию. Для этого, как правило, увеличивают дозу принимаемого лекарственного средства либо добавляют еще одно. В качестве нового подхода к лечению СД 2 типа, влияющего на ведущее патогенетическое звено – инсулинорезистентность, может быть рассмотрено включение в комплексную терапию препарата Субетта. В статье представлены данные о механизме действия Субетты. Рассмотрены эндотелиопротективные возможности препарата. Кроме того, приведены результаты клинических исследований его гипогликемической эффективности.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неудовлетворительный контроль гликемии, инсулинорезистентность, комплексная терапия, Субетта

Введение

Рост популяции пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и частоты его хронических осложнений, особенно сердечно-сосудистых и почечных, – одна из самых актуальных проблем, с которой сегодня сталкивается мировое сообщество. Если в 2017 г. число больных СД достигло 412 млн, к 2040 г. ожидается его увеличение до 642 млн [1].

СД 2 типа – гетерогенное состояние, в основе развития которого лежат два дефекта: прогрессирующая дисфункция β -клеток поджелудочной железы с нарушением секреции инсулина и периферическая резистентность тканей (поперечно-полосатых мышц, печени и жировой ткани) к инсулину, причем чаще всего преобладает инсулинорезистентность. Дефект в секреции инсулина приводит

к неспособности компенсировать инсулинорезистентность при нормальной или даже повышенной концентрации инсулина в плазме. Гипергликемия в свою очередь способствует дальнейшему снижению функции β -клеток и увеличению инсулинорезистентности за счет глюкозотоксичности [2].

Инсулиновый рецептор и инсулинорезистентность

Инсулиновый рецептор (ИР) – трансмембранный тирозинкиназный рецептор, который состоит из двух α - и двух β -субъединиц (рис. 1). Инсулин с высокой специфичностью связывается и распознается α -субъединицей, которая располагается на наружной поверхности клеточной мембраны. Данная связь приводит к конформационным изменениям α -субъединицы и тирозинкиназной активности β -субъединицы (трансмембранного белка), после чего происходит аутофосфорилирование β -субъединицы рецептора инсулина по нескольким тирозиновым остаткам. Фосфорилирование β -субъединицы вызывает фосфорилирование других внутриклеточных белков – субстратов инсулинового рецептора (СИР) 1 и 2. Активация СИР-1 способствует вовлечению

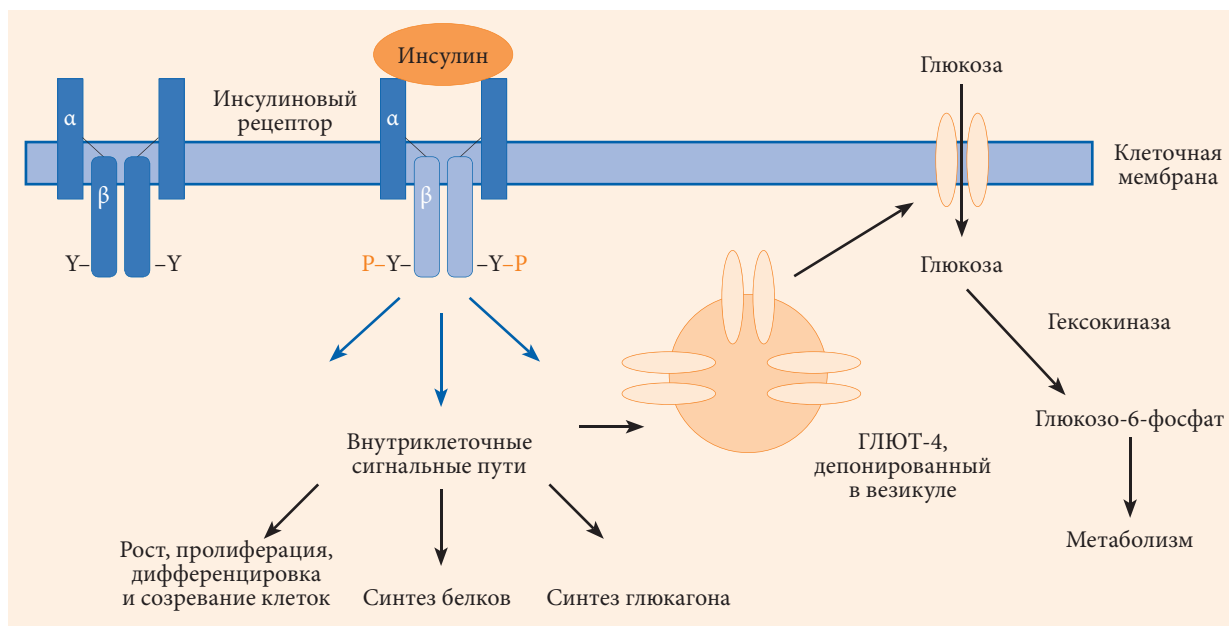


Рис. 1. Сигнальный путь рецептора инсулина

в процесс фосфатидилинозитол-3-киназы, активирующей сигнальный путь, стимулирующий транслокацию глюкозного транспортера 4 (ГЛЮТ-4) из цитозоля в плазматическую мембрану и, следовательно, трансмембранный перенос глюкозы в клетки жировой и мышечной ткани [3]. Таким образом, данный сигнальный путь в большей степени ответствен за метаболическое действие инсулина (перенос глюкозы и подавление глюконеогенеза). Второй сигнальный путь – путь митоген-активируемых протеинкиназ. Он регулирует экспрессию генов, контролирующих рост и дифференциацию клетки. Рассматриваемые пути различаются прежде всего чувствительностью к трансформационным изменениям СИР-1 и возникающей в результате этого инсулинорезистентности.

Изменения на любом из этапов внутриклеточной сигнальной трансдукции инсулина могут стать причиной инсулинорезистентности на молекулярном уровне. Согласно определению, предложенному экспертами Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association), под инсулинорезистентностью

следует понимать нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на экзогенный и эндогенный инсулин, метаболизма углеводов, жиров и белков, а также изменение синтеза ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканевой организации.

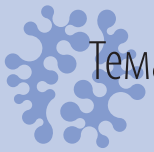
В инициации инсулинорезистентности большое значение отводится пострецепторным нарушениям передачи сигнала инсулина, обусловленным, вероятно, повышением уровня фактора некроза опухоли α, неэтерифицированных жирных кислот, малоподвижным образом жизни, высококалорийной диетой, возрастом, курением, избыточным весом/ожирением и др. [4]. Причинами инсулинорезистентности клеток поперечно-полосатых мышц могут быть также дефекты транспорта глюкозы, обусловленные патологией ГЛЮТ-4 [5].

Способы коррекции инсулинорезистентности

Основной целью лечения СД 2 типа является контроль гликемии, что позволяет предотвратить развитие поздних его осложнений. Фармакотерапия прежде всего должна

быть направлена на коррекцию инсулинорезистентности – одно из важных звеньев патогенеза. Это признают эксперты всех национальных и международных организаций, занимающихся проблемами диабетологии. Во всех разработанных ими алгоритмах лечения в качестве препарата выбора для стартовой терапии рекомендован метформин. Однако эта мера лишь частично решает проблему, поскольку влияние метформина на чувствительность мышечной и жировой тканей к инсулину незначительно. Тиазолидиндионы благодаря уникальному механизму действия превосходят в этом метформин. Снижая нагрузку на β-клетки, они надолго сохраняют их резервную способность секретировать инсулин. Однако публикация S.E. Nissen и соавт. «Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes» («Влияние росиглитазона на риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин») (2007), представляющая собой метаанализ данных 42 рандомизированных клинических исследований, всколыхнула медицинскую общественность [6]. Эта ситуация привела к тому, что Управление

Эндокринология



по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) ввело новые беспрецедентные требования к доказательной базе по безопасности гипогликемических препаратов, а в сентябре 2010 г. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency) рекомендовало приостановить в Европе продажу росиглитазона. До истории с росиглитазоном в 2000 г. был отозван еще один представитель данной группы – троглитазон из-за высокой гепатотоксичности. На сегодняшний день судьба троглитазона и росиглитазона накладывает тень на пиоглитазон. В связи со сказанным существует острая необходимость в препаратах, влияющих именно на инсулинорезистентность. В 2010 г. на отечественном фармацевтическом рынке появился новый препарат *Субетта* (ООО «Научно-производственная фирма «Материя Медика Холдинг»). Субетта – комплексный препарат, созданный на основе анти-

тел к β -субъединице рецептора инсулина (анти- β IR) и антител к эндотелиальной NO-синтазе (анти-eNOS) в релиз-активной форме. В отличие от высоких концентраций антител, связывающихся с антигенами и блокирующих их, антитела в релиз-активной форме не блокируют молекулы мишени, а через конформационные изменения регулируют их функцию и биологические эффекты [7, 8]. Изменяя конформацию β -субъединицы инсулинового рецептора, препарат активирует его: повышает соотношение активированных форм β -субъединиц инсулинового рецептора к общим формам [8] и продукцию адипонектина адипоцитами [9], стимулирует индуцированный инсулином захват глюкозы клетками мышечной ткани [10]. Одновременно препарат модулирует активность eNOS, оказывая терапевтическое действие на эндотелиальную дисфункцию [11]. Последняя также ассоциируется с инсулинорезистентностью. Кроме того, эндотелиальная дисфунк-

ция провоцирует прогрессирование СД 2 типа и его сосудистых осложнений [11].

Механизм гипогликемического действия Субетты представлен на рис. 2.

Доказано, что Субетта повышает соотношение фосфорилированных форм β -субъединиц ИР к общему числу β -субъединиц. Это приводит к восстановлению чувствительности рецептора как к эндогенному, так и к экзогенному инсулину. Как следствие, происходит активация инсулин-зависимого транспорта глюкозы и развитие антигипергликемического эффекта (рис. 3). Экспериментально установлено, что Субетта может активировать ИР как в присутствии, так и в отсутствие инсулина [8]. Так, при инкубации зрелых адипоцитов человека с препаратом Субетта в течение 72 часов, в отличие от контролей – культуральной среды или дистиллированной воды, наблюдалось увеличение соотношения фосфорилированных форм β -субъединиц ИР к общим формам β -субъединиц рецептора. В среде без инсулина среднее значение оцениваемого показателя для препарата Субетта составило $0,15 \pm 0,014$ отн. ед., тогда как для культуральной среды – $0,05 \pm 0,003$ отн. ед., для дистиллированной воды – $0,01 \pm 0,007$ отн. ед. [8]. В среде с инсулином соотношение фосфорилированных форм к общим формам β -субъединиц было следующим: $0,359 \pm 0,008$ отн. ед. в среде с Субеттой, $0,194 \pm 0,01$ отн. ед. в контроле и $0,081 \pm 0,009$ отн. ед. в среде с дистиллированной водой [8].

Принимая во внимание, что препарат Субетта влияет на ИР, а биосинтез адипонектина связан с активацией рецептора, увеличение продукции адипонектина можно считать следствием активации ИР. Инкубация зрелых адипоцитов человека с препаратом Субетта в течение 72 часов привела к статистически значимому увеличению концентрации адипонектина в культуральной среде по сравнению с контро-

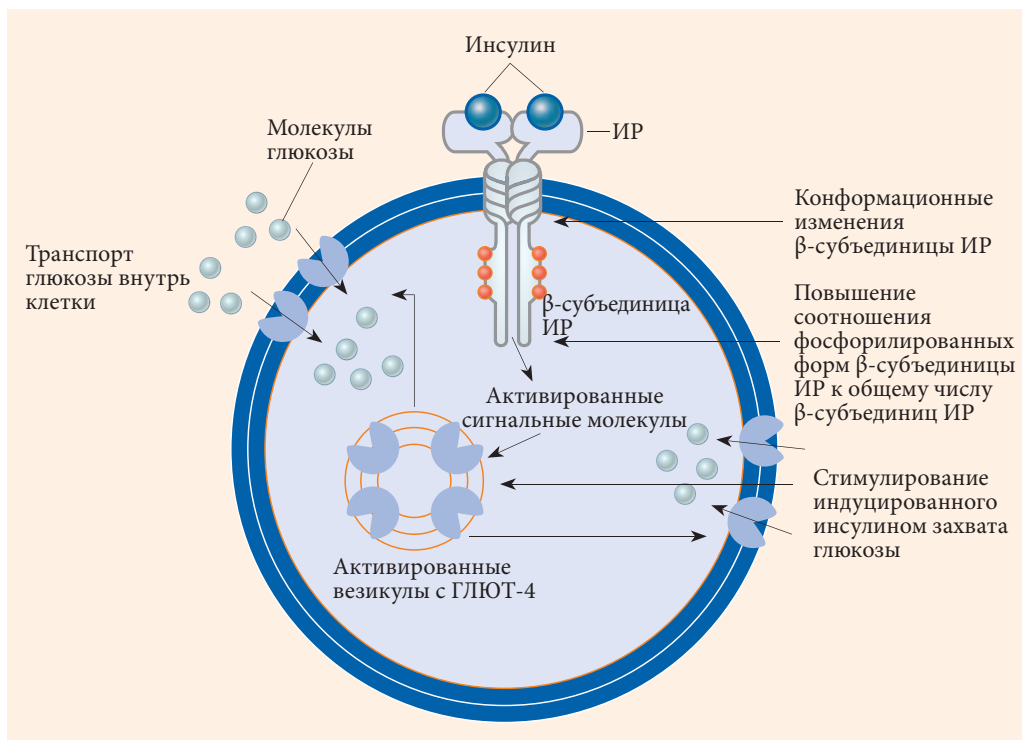
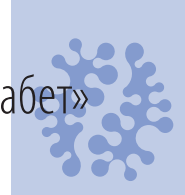


Рис. 2. Реализация гипогликемического действия Субетты

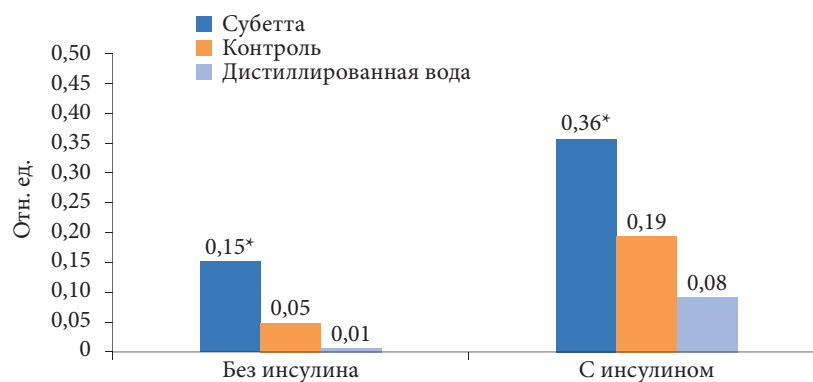


лем (дистиллированной водой) и росиглитазоном. Росиглитазон также стимулировал продукцию адипонектина, однако выраженность этого эффекта была ниже, чем у Субетты (рис. 4) [9].

В мышечной и жировой тканях инсулин стимулирует перемещение ГЛЮТ-4 из внутриклеточного пространства на поверхность клетки, за счет чего реализуется его функция в снижении уровня глюкозы в плазме. Необходимо отметить, что ГЛЮТ-4 является главным переносчиком глюкозы в данных клетках [12]. Поскольку утилизация глюкозы в организме осуществляется главным образом мышечной тканью посредством ГЛЮТ-4, было проведено исследование *in vitro* по оценке влияния Субетты на захват глюкозы миоцитами в присутствии инсулина. В качестве материала были использованы клетки мышечной ткани человека через пять дней после дифференцировки. Добавление Субетты к инсулину способствовало повышению инсулин-зависимого захвата глюкозы миоцитами на 43% ($p < 0,001$) (рис. 5). В то же время добавление отрицательного контроля (дистиллированной воды) не оказывало существенного влияния. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что препарат Субетта существенно повышает чувствительность тканей к инсулину посредством стимулирования переноса глюкозы ГЛЮТ-4 в миоциты [10].

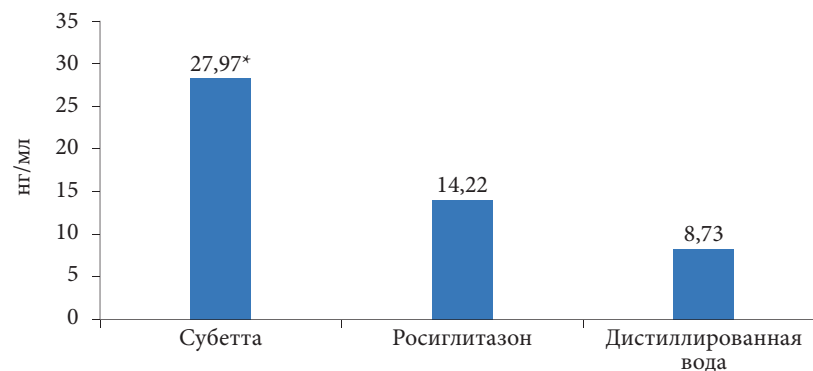
Эндотелиопротективные и другие свойства

Антигипертензивное действие компонента Субетты изучали в условиях экспериментальной модели дефицита NO, созданного с помощью введения N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME). В качестве критерия оценки была выбрана экспрессия eNOS. Применение анти-eNOS в релиз-активной форме приближало показатель экспрессии к значениям интактных животных. Известно, что эналаприл и лозартан



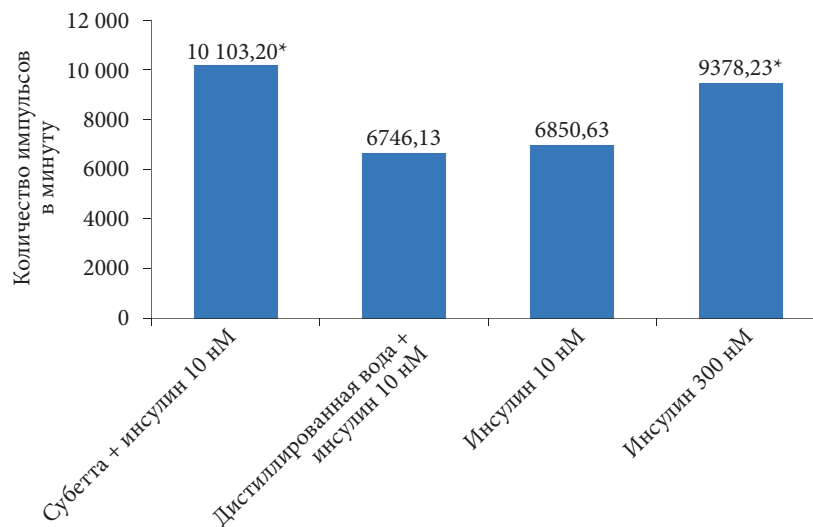
* $p < 0,001$ по сравнению с контролем и дистиллированной водой.

Рис. 3. Соотношение фосфорилированных форм β -субъединиц инсулинового рецептора и общего количества β -субъединиц, экспрессируемых на мембранах адипоцитов человека



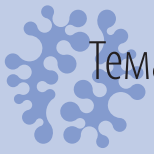
* $p < 0,01$ по сравнению с росиглитазоном и дистиллированной водой.

Рис. 4. Секретия адипонектина адипоцитами человека



* $p < 0,001$ по сравнению с «дистиллированная вода + инсулин 10 нМ» и инсулином 10 нМ.

Рис. 5. Захват глюкозы миоцитами человека в присутствии инсулина



(классические антигипертензивные препараты) могут предотвращать L-NAME-индуцированный дефицит NO, однако их эндотелиопротективное действие менее выражено, чем у анти-eNOS в релиз-активной форме. Анти-eNOS в релиз-активной форме повышают активность последней и таким образом содержание NO, обеспечивая эндотелиопротективное действие.

Положительное влияние препарата на сердечно-сосудистую систему связано с уменьшением сосудистого спазма, нормализацией артериального давления и улучшением периферической микроциркуляции [13].

Выявлено также, что анти-eNOS в релиз-активной форме обладают умеренным психотропным дей-

ствием. Речь, в частности, идет о противотревожном, антиастеническом, вегетостабилизирующем эффектах. Компоненты, входящие в состав Субетты, усиливают влияние друг друга на чувствительность клеток к инсулину за счет неспецифической NO-зависимой активации внутриклеточной трансдукции сигнала от инсулинового рецептора. Как следствие, повышается эффективность инсулинотерапии, стабилизируются применяемые дозы и снижается риск развития побочных эффектов [14].

Клинические эффекты

Эффективность и безопасность Субетты в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2 типа оценивали в многоцентровом двойном слепом плацебоконт-

ролируемом рандомизированном клиническом исследовании в параллельных группах. Его результаты представлены на сайте ClinicalTrials.com.

В исследование были включены пациенты, не достигшие оптимального гликемического контроля (гликированный гемоглобин (HbA1c) > 7,0%) на фоне комбинации базального инсулина и метформина и/или препарата сульфонилмочевины. Данная терапия проводилась в соответствии с принятыми стандартами лечения не менее трех месяцев до включения в исследование.

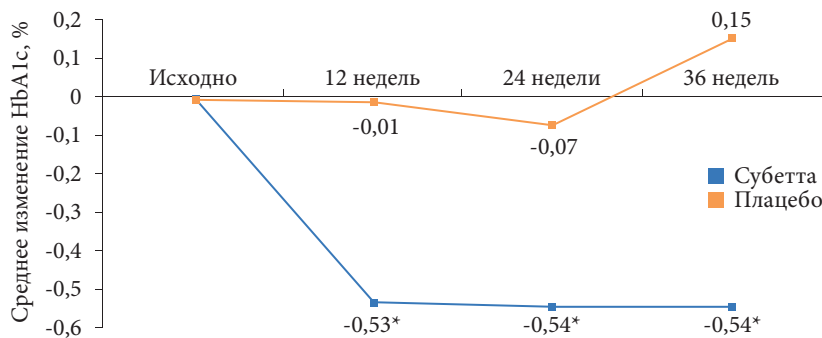
Добавление Субетты ассоциировалось с положительным влиянием на контроль гликемии с 12-й недели – уровень HbA1c в среднем снизился на 0,54% в выборке всех пациентов, начавших лечение (рис. 6). При этом длительное применение препарата не сопровождалось увеличением количества нежелательных явлений по сравнению с приемом плацебо [15].

Пострегистрационный опыт применения Субетты у пациентов с СД 2 типа свидетельствует о значимой динамике абсолютных значений глюкозы плазмы натощак по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$) (рис. 7) [16].

Заключение

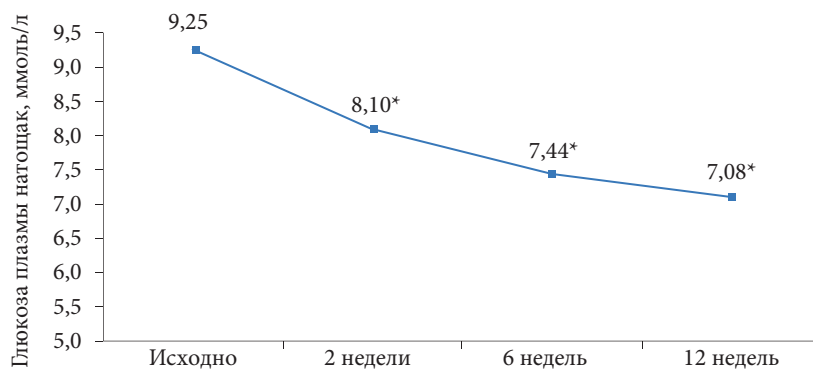
Внедрение в клиническую практику принципиально новой опции, способной влиять на инсулиновый рецептор и инсулинорезистентность, – препарата Субетта позволит обеспечить лучший контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа. Высокий терапевтический потенциал данного препарата обеспечивается за счет благоприятного профиля эффективности и безопасности, что является особенно важным при терапии хронических заболеваний.

Субетту можно использовать в составе комплексной терапии как у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, так и длительное время страдающих этим заболеванием.



* $p < 0,001$.

Рис. 6. Изменение значения HbA1c относительно исходных показателей в группах Субетты и плацебо



* $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями.

Рис. 7. Динамика абсолютных значений глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 2 типа



Учитывая, что большинство пациентов с СД 2 типа – лица пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, представляется важным, что включение Субетты в комбинированную терапию не требует коррекции суточной

дозы принимаемых препаратов. Достижение целевого уровня глюкозы и дополнительные эндотелиопротективные свойства также позволяют снизить риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых ос-

ложнений у данной категории больных.

Следует отметить, что единственным противопоказанием для назначения препарата Субетта является повышенная индивидуальная чувствительность к его компонентам. ❁

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13–41.
2. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies // Diabet. Med. 2009. Vol. 26. № 12. P. 1185–1192.
3. Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes // Diabetologia. 2003. Vol. 46. № 1. P. 3–19.
4. Granberry M.C., Fonseca V.A. Insulin resistance syndrome: options for treatment // South. Med. J. 1999. Vol. 92. № 1. P. 2–15.
5. Cree-Green M., Gupta A., Coe G.V. et al. Insulin resistance in type 2 diabetes youth relates to serum free fatty acids and muscle mitochondrial dysfunction // J. Diabetes Complications. 2017. Vol. 31. № 1. P. 141–148.
6. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 24. P. 2457–2471.
7. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis // Symmetry. 2018. Vol. 10. № 4. ID 103 // www.mdpi.com/2073-8994/10/4/103.
8. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V. et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin // Nutr. Diabetes. 2015. Vol. 5. ID e169.
9. Горбунов Е.А. Изучение антидиабетической активности и механизмов действия комбинированного препарата, содержащего антитела к бета-субъединице рецептора инсулина и антитела к эндотелиальной синтазе оксида азота в релиз-активной форме: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2016.
10. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 4. С. 454–456.
11. Белоус А.С. Исследование эндотелиопротективных свойств препарата «Импаза»: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Курск, 2008.
12. Bryant N.J., Govers R., James D.E. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4 // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2002. Vol. 3. № 4. P. 267–277.
13. Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г. и др. Сравнительное изучение потенциальных эндотелиопротекторов и препарата Импаза при моделировании дефицита оксида азота // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009. Т. 148. № 8. С. 154–157.
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта. ЛСР – 007376/10 // grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=83f9a6c1-1115-41a2-b329-440652c7954e&t. Доступно на 29.03.2019.
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01868646?term=materia+medica+holding&draw=3&rank=16>.
16. Воробьев С.В., Петровская Е.Ю., Кузьменко Н.А., Хрипун И.А. Новый препарат в комплексной терапии сахарного диабета: пострегистрационный опыт применения у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа // Медицинский совет. 2018. № 16. С. 86–92.

Subetta – a New Activator of the Insulin Receptor

A.M. Mkrtumyan, DM, PhD, Prof., L.V. Yegshatyan, PhD

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

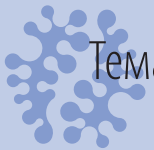
A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

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

Despite the variety of antidiabetic drugs, most patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) do not achieve individual treatment goals. Due to poor control of glycemia at any stage of the disease, it is necessary to adjust therapy in a timely manner. For this, as a rule, the dose of the drug taken should be increased or another antidiabetic drug should be added. As a modern approach to the treatment of DM2, affecting the leading component of pathogenesis – insulin resistance, Subetta in a complex therapy can be considered. The article presents data on the mechanism of action of the Subetta, endothelium protective properties and some results of hypoglycemic efficiency according to the results of clinical trials.

Key words: diabetes mellitus type 2, poor control of glycemia, insulin resistance, complex therapy, Subetta

Эндокринология



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

Ситаглиптин – безопасное и эффективное лечение сахарного диабета

С.В. Подачина, к.м.н.

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, svetlo-vodoley@mail.ru

Для цитирования: Подачина С.В. Ситаглиптин – безопасное и эффективное лечение сахарного диабета // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 18–21.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-12-18-21

К инновационным методам лечения сахарного диабета 2 типа, несомненно, следует отнести препараты инкретинового ряда, в частности ингибиторы дипептидилпептидазы 4. Первым представителем ингибиторов дипептидилпептидазы 4 стал ситаглиптин. Ситаглиптин обладает уникальными для данного класса препаратов фармакокинетическими характеристиками. Его эффективность и безопасность в виде моно- и комбинированной терапии были подтверждены в ряде плацебоконтролируемых исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инкретины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ситаглиптин

Сахарный диабет (СД) занимает лидирующие позиции среди заболеваний, приводящих к тяжелым осложнениям и смерти [1]. Прежде всего он ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском [1, 2]. Так, у пациентов с СД вероятность развития инсульта повышается в три раза, инфаркта миокарда – в пять раз. Сахарный диабет ухудшает течение заболеваний почек, периферических сосудов, суставов. Кроме того, на его фоне повышается риск гнойных осложнений. Сахарный диабет 2 типа относится к гетерогенным заболеваниям с множеством патогенетических механизмов. Его развитие может

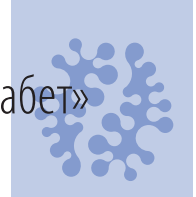
быть обусловлено как генетически, так и образом жизни, средовыми факторами, стрессом. Известно, что гомеостаз глюкозы контролируется рядом механизмов, в первую очередь β -клетками поджелудочной железы. Не менее важная роль в этом процессе отводится чувствительности к инсулину клеток периферических тканей (печени, мышц, жировой ткани), а также к глюкагону клеток печени. Не случайно дисфункция β -клеток, инсулинорезистентность, гиперглюкагонемия признаны основными патогенетическими звеньями СД 2 типа. Согласно современным данным, к таковым относятся

и повышение абсорбции глюкозы почками, и резистентность к инсулину клеток головного мозга [3, 4].

Методы лечения СД 2 типа основываются на данных, полученных при изучении механизмов развития гипергликемии. Необходимо отметить, что в настоящее время некоторые подходы к терапии пересматриваются с учетом их влияния на осложнения сахарного диабета, функцию β -клеток, инсулинорезистентность [5].

В течение длительного периода времени для лечения пациентов с СД 2 типа применяли препараты только двух классов – бигуаниды и производные сульфонилмочевины. Все они обладают хорошим сахароснижающим эффектом. Однако с течением времени многим больным требуется интенсификация терапии в связи с прогрессированием СД, что в свою очередь увеличивает риск развития нежелательных реакций, таких как лактатацидоз, гипогликемия.

В 2006 г. появился новый инновационный класс сахароснижающих препаратов – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). ДПП-4 – фермент, осуществляющий гидролиз инкретинов в крови [5].



Гормоны семейства инкретинов синтезируются клетками тонкой кишки. Уровень инкретинов в крови повышается в ответ на прием пищи.

Согласно полученным данным, инкретины являются частью системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы в крови они способствуют увеличению синтеза инсулина β -клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, связанных с циклическим аденозинмонофосфатом [6, 7]. С сахароснижающим эффектом прежде всего ассоциируются такие гормоны тонкой кишки, как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид. ГПП-1 также способствует подавлению секреции глюкагона альфа-клетками островков Лангерганса. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина приводит к уменьшению продукции глюкозы печенью. Как следствие, уровень глюкозы в крови снижается [8].

Дипептидилпептидаза 4 – фермент, который, расщепляя инкретины в крови, инактивирует ГПП-1. Ингибирование ДПП-4 позволяет продлить время жизни ГПП-1 и усилить его метаболические эффекты.

Таким образом, механизм действия ингибиторов ДПП-4 основан на повышении активности инкретинов – ГПП-1.

Ситаглиптин – первый препарат из группы ингибиторов ДПП-4 (глиптинов). Ситаглиптин ингибирует ДПП-4 на 91,7% [8].

На сегодняшний день ситаглиптин является наиболее изученным препаратом группы глиптинов. В клинической практике его применяют уже более десяти лет.

Терапия ингибиторами ДПП-4 характеризуется оптимальным соотношением эффективности и безопасности. В частности, ингибиторы ДПП-4 ассоциируются с хорошей переносимостью, низким риском гипогликемических состояний, нейтральным влиянием на массу тела.

Низкий риск гипогликемий обусловлен особенностями механизма действия ингибиторов ДПП-4. Как отмечалось ранее, ингибирование ДПП-4 способствует повышению уровня инкретинов в крови. Инкретины в свою очередь стимулируют функцию β -клеток.

Стимуляция секреции инсулина препаратами данной группы носит глюкозозависимый характер, то есть чем выше уровень глюкозы в крови, тем выше инсулинемия. Стимуляция β -клеток прекращается по достижении нормогликемии.

В многочисленных исследованиях ситаглиптин продемонстрировал эффективность как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами.

В 2009 г. J.A. Davidson провел плацебоконтролируемое рандомизированное исследование с участием 530 пациентов с СД 2 типа, у которых уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) варьировался от 7,5 до 11,0%. В данном исследовании оценивались эффективность и безопасность ситаглиптина в виде

монотерапии. Через 12 недель лечения уровень HbA1c в среднем снизился на 0,65%, 18 недель – на 0,84%, 24 недели – на 0,85%, 30 недель – на 1,0%, 52 недели – на 0,67% [9]. Кроме того, отмечалось уменьшение гликемии натощак и постпрандиальной гликемии – в среднем на 1,7 и 3,1 ммоль/л. На фоне проводившегося лечения не наблюдалось повышения массы тела и существенного повышения частоты гипогликемических состояний. По окончании исследования в группе ситаглиптина целевых значений HbA1c достигло большее число пациентов, чем в группе плацебо.

N. Barzilai и соавт. изучали эффективность и безопасность ситаглиптина у пожилых пациентов с СД 2 типа (средний возраст – 72 года). Согласно результатам исследования, ситаглиптин способствовал снижению HbA1c на 0,7%. При этом частота нежелательных реакций в группах ситаглиптина и плацебо была сопоставимой [10, 11].

Лучшие результаты в достижении контроля гликемии и снижении побочных эффектов получены при комбинировании ситаглиптина и метформина.

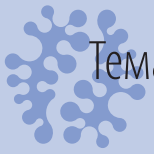
M.A. Nauck и соавт. сравнили два режима комбинированной терапии – «ситаглиптин + метформин» и «глипизид + метформин». Через 52 недели в обеих группах уровень HbA1c снизился на 0,67%, однако количество пациентов, перенесших хотя бы один эпизод гипогликемии, было в несколько раз выше в группе глипизида – 32 против 5% соответственно ($p < 0,001$) [12].

В исследовании, проведенном S.S. Kim, эффективность и безопасность фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина сравнивали с эффективностью и безопасностью глимепирида. В него было рандомизировано 292 пациента с СД 2 типа. После 30 недель лечения отмечено превосходство комбинации ситаглиптина и метформина над глимепиридом в отношении снижения уровня HbA1c – 1,49 против 0,71% соответственно.

У получавших комбинированную терапию цель лечения была достигнута в 82,2% случаев.

Низкий риск гипогликемий обусловлен механизмом действия ингибиторов ДПП-4. Подавление ДПП-4 способствует повышению уровня инкретинов в крови. Инкретины в свою очередь стимулируют функцию β -клеток. Чем выше уровень глюкозы в крови, тем выше инсулинемия. Стимуляция β -клеток прекращается по достижении нормогликемии

Эндокринология



По результатам исследования сделан следующий вывод: применение фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина в качестве первоначальной терапии обеспечивает лучший гликемический контроль и лучшее снижение массы тела при более низкой частоте гипогликемий [13].

В 2008 г. после отзыва с фармацевтического рынка росиглитазона в связи с получением данных о развитии на фоне такой терапии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США обязало производителей препаратов проводить клинические исследования их долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности. При этом для сахароснижающих препаратов необходимо оценивать влияние на макрососудистые осложнения.

Согласно данным метаанализа 70 рандомизированных исследований, включавших почти 42 000 пациентов, терапия ингибиторами ДПП-4 более 24 недель приводила к снижению риска развития сердечно-сосудистых событий, в частности инфаркта миокарда, и общей смертности у пациентов с СД 2 типа [14]. Кроме того, в ряде работ помимо умеренного сахароснижающего эффекта отмечено плейотропное действие ингибиторов ДПП-4. В частности, препараты положительно влияли на липидный спектр [15], артериальное давление [16], эндотелий сосудистой стенки и миокард. На фоне приема ингибиторов ДПП-4 снижение риска инфаркта миокарда оказалось более значимым, чем на фоне модификации таких известных факторов риска, как уровень HbA1c, липидный профиль, артериальное давление.

Следует подчеркнуть, что в метаанализ вошли исследования, в которых изучали ингибиторы ДПП-4. В целом все ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали высокий профиль сердечно-сосудистой безопасности.

В ряде работ помимо умеренного сахароснижающего эффекта отмечено плейотропное действие ингибиторов ДПП-4. В частности, препараты положительно влияли на липидный спектр, артериальное давление, эндотелий сосудистой стенки и миокард

Однако в исследовании SAVOR-TIMI 53 было зафиксировано повышение риска такого неблагоприятного события, как госпитализация по поводу сердечной недостаточности [17].

В этой связи особый интерес представляют результаты исследования TECOS [18]. Это двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибитора ДПП-4 ситаглиптина. В нем принял участие 14 671 пациент с СД 2 типа. К уже проводившейся терапии СД был добавлен ситаглиптин в дозе 100 мг/сут или плацебо. Средняя продолжительность лечения составила три года. Исходный уровень HbA1c – от 6,5 до 8,0%. Все пациенты страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Необходимо отметить, что терапию назначали с учетом скорости клубочковой фильтрации.

В качестве первичной комбинированной сердечно-сосудистой точки выбрано время до наступления сердечно-сосудистого события – сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по поводу сердечно-сосудистого события. Частота развития указанных событий у принимавших ситаглиптин и плацебо была сопоставимой – 11,4% (4,06/100 пациенто-лет) и 11,6% (4,17/100 пациенто-лет).

При оценке времени до наступления вторичной сердечно-сосудистой конечной точки (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по поводу сердечно-сосудистого события) группы также не раз-

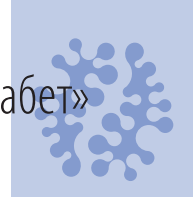
личались. Частота развития данных событий в группе ситаглиптина и плацебо составила 10,2% (3,58/100 пациенто-лет) и 10,2% (3,62/100 пациенто-лет) соответственно.

Кроме того, терапия ситаглиптином не увеличила общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании TECOS частота госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности в группах ситаглиптина и плацебо оказалась сопоставимой.

Таким образом, в исследовании еще раз был продемонстрирован сахароснижающий эффект ситаглиптина как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии [18, 19].

В заключение следует отметить, что создание ситаглиптина, так же как других препаратов из группы ингибиторов ДПП-4, является большим достижением в области диабетологии за последние годы. Ситаглиптин имеет обширную доказательную базу, большой клинический опыт применения. К его преимуществам следует отнести глюкозозависимый механизм действия, высокую эффективность и безопасность, наличие плейотропных эффектов, возможность использования как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Кроме того, ситаглиптин не имеет ограничений по применению у пациентов с патологией печени и почек. Поэтому он заслуженно может занять ведущие позиции среди препаратов, используемых при СД 2 типа. ❁



Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 8-й вып. М., 2017.
2. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Морозова И.А. Эффективность и безопасность ситаглиптина: доказательная база для клинического применения и перспективы // Поликлиника. 2015. № 1–2. С. 63–70.
3. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Использование инкретинов в лечении сахарного диабета 2 типа – вчерашняя мечта, близкая к реальности сегодня // Сахарный диабет. 2006. № 2. С. 34–41.
4. Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «ДИА-ДА» // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 57–60.
5. DeFronzo R.A. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going // Am. J. Med. 2010. Vol. 123. № 3. Suppl. P. S38–48.
6. Inzucchi S.E., Matthews D.R., Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes Position Statement Writing Group. Response to Comments on Inzucchi et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140–149 // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 8. P. e128–129.
7. Rosenstock J., Zinman B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the management of type 2 diabetes mellitus // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2007. Vol. 14. № 2. P. 98–107.
8. Tatosian D.A., Guo Y., Schaeffer A.K. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin // Diabetes Ther. 2013. Vol. 4. № 2. P. 431–442.
9. Davidson J.A. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors // Cleve. Clin. J. Med. 2009. Vol. 76. Suppl. 5. P. S28–38.
10. Barzilai N., Guo H., Mahoney E.M. et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Curr. Med. Res. Opin. 2011. Vol. 27. № 5. P. 1049–1058.
11. Shankar R., Engel S., Xu L. et al. Sitagliptin provides similar glycemic improvement with less hypoglycemia in the elderly with type 2 diabetes mellitus compared to sulfonylurea // Diabetes. 2012. Vol. 61. P. A278.
12. Nauck M.A., Duran S., Kim D. et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study // Diabetologia. 2007. Vol. 50. № 2. P. 259–267.
13. Kim S.S., Kim I.J., Lee K.J. et al. Efficacy and safety of sitagliptin/metformin fixed-dose combination compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes: a multicenter randomized double-blind study // J. Diabetes. 2017. Vol. 9. № 4. P. 412–422.
14. Monami M., Ahrén B., Dicembrini I. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. № 2. P. 112–120.
15. Horton E.S., Silberman C., Davis K.L. et al. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 8. P. 1759–1765.
16. Read P.A., Khan F.Z., Heck P.M. et al. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease // Circ. Cardiovasc. Imaging. 2010. Vol. 3. № 2. P. 195–201.
17. Фадеев В.В. Проблемы сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа. Роль ингибитора дипептидилпептидазы 4-го типа – ситаглиптина // Эффективная фармакотерапия. 2013. Спецвыпуск 1. С. 32–37.
18. Sitagliptin Cardiovascular Outcomes Study (MK-0431-082) (TECOS) // clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00790205.
19. Аметов А.С., Камынина Л.Л. TECOS – новое исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибитора дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2015. № 3. С. 38–49.

Sitagliptin – Safe and Effective Treatment of Diabetes

S.V. Podachina, PhD

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

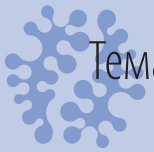
Contact person: Svetlana Vasilyevna Podachina, svetlo-vodoley@mail.ru

To the innovative methods of type 2 diabetes treatment, of course, it should be included the preparations of the incretin series, in particular dipeptidyl peptidase inhibitors 4. Sitagliptin became the first representative of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors.

Sitagliptin has unique pharmacokinetic characteristics for this class of drugs. Its efficacy and safety in the form of mono- and combination therapy has been confirmed in a number of placebo-controlled studies.

Key words: type 2 diabetes mellitus, incretins, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sitagliptin

Эндокринология



Научный центр
неврологии

Поражение центральной и периферической нервной системы у больных сахарным диабетом 2 типа

К.В. Антонова, к.м.н., О.В. Лагода, к.м.н.

Адрес для переписки: Ксения Валентиновна Антонова, kseniya.antonova@mail.ru

Для цитирования: Антонова К.В., Лагода О.В. Поражение центральной и периферической нервной системы у больных сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 22–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-12-22-27

Цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет относятся к числу ведущих медико-социальных проблем. Основным фактором, вызывающим развитие полинейропатии, ангиопатий и поражения головного мозга у пациентов с сахарным диабетом, является хроническая гипергликемия.

Диабетическая полинейропатия признана наиболее частым специфическим осложнением сахарного диабета. Ее диагностика при наличии чувствительных, двигательных, когнитивных и речевых нарушений у пациентов с цереброваскулярной патологией может быть затруднена. Современные стратегии лечения диабетической полинейропатии предполагают назначение антиоксидантных препаратов, прежде всего альфа-липоевой кислоты.

В статье рассматриваются возможности и перспективы применения альфа-липоевой кислоты при диабетической полинейропатии и цереброваскулярных заболеваниях.

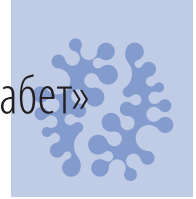
Ключевые слова: сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, диабетическая полинейропатия, антиоксидант, альфа-липоевая кислота

В настоящее время цереброваскулярные нарушения признаны важнейшей причиной заболеваемости и смертности среди взрослого населения. Они могут быть как острыми (различные типы и подтипы инсульта), так и хроническими [1]. В 2016 г. в России частота диагностирования цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) составила

950,9 на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше. На ишемический инсульт приходилось примерно четверть случаев. Успехи в коррекции таких важных факторов риска развития инсульта, как артериальная гипертензия, курение, были нивелированы вследствие повышения заболеваемости сахарным диабетом (СД). В последние годы распространенность данной пато-

логии среди пациентов с инсультом увеличилась в два раза [2]. В структуре причин смерти больных СД нарушения мозгового кровообращения занимают второе место. Так, на их долю приходится 12,17% случаев [3]. Развитию и течению хронических форм цереброваскулярной патологии у больных СД 2 типа традиционно уделялось меньше внимания, вероятно, ввиду их меньшей драматичности. Известно, что таковые ассоциируются с нарушением когнитивных функций [4]. Когнитивные, речевые, двигательные и чувствительные нарушения у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения, способствуют ухудшению гликемического контроля, что в свою очередь приводит к дальнейшему прогрессированию диабетических осложнений. В результате риск развития осложнений со стороны периферической нервной системы увеличивается.

Вовлечение периферической нервной системы в патологический процесс приводит к развитию самого распространенного осложнения СД – диабетической нейропатии. Заболевание встречается у 50% пациентов [5]. При сочетании ЦВЗ и диабетической нейропатии дополнительная симптоматика может наслаиваться. Как следствие, устанавливается неполный диа-



гноз. Согласно последним данным, у 81,1% пациентов безболевая дистальная сенсорная диабетическая нейропатия не диагностируется своевременно [6].

Основным фактором поражения сосудов и нервов при СД является хроническая гипергликемия. Не случайно именно с хронической гипергликемией и образованием конечных продуктов гликирования (КПГ) связывают развитие осложнений СД [7]. В результате неэнзиматического гликирования изменяется структура белка, что в дальнейшем приводит к функциональным нарушениям. Аккумуляция продуктов гликирования также может быть ключевым фактором в формировании эффекта метаболической памяти. Данный процесс зависит от степени и продолжительности гипергликемии [8].

Спровоцированные и/или усугубленные в условиях гипергликемии морфологические и функциональные изменения в сосудах обуславливают развитие церебральной ишемии. Предполагают, что неблагоприятное воздействие гипергликемии реализуется через нарушение функции эндотелия сосудов. Известно, что последний относится к инсулиннезависимым тканям, поэтому он особенно уязвим в условиях гипергликемии и накопления КПГ. При инсулинорезистентности, характерной для СД 2 типа, указанные выше изменения нарастают, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [9] и инициации процессов, лежащих в основе патогенеза как ЦВЗ, так и диабетических микроангиопатий. Клеточный апоптоз, повышение уровня молекул межклеточной адгезии и хроническое сосудистое воспаление способствуют дальнейшему поражению сосудов [10].

Кроме того, при гипергликемии нарушается гемато-энцефалический барьер, в том числе за счет активации матриксной металлопротеиназы [11]. Нервная ткань также является инсулиннезависимой, поэтому в условиях гипергликемии в нейронах существенно возрастает содержание глюкозы, что приводит к запуску патологического процесса [12]. Основными механизмами повреж-

дения периферических нервов в условиях хронического повышения уровня глюкозы в крови признаны активация полиолового пути, накопление КПГ, активация протеинкиназы С, окислительного стресса, продукция провоспалительных цитокинов и дефицит мио-инозитола [13]. КПГ могут индуцировать апоптоз шванновских клеток и высвобождение фактора некроза опухоли α (TNF- α) [14, 15]. Кроме того, они способны модифицировать структурные протеины нервных волокон с образованием более ригидных форм, что приводит к нарушению аксонального транспорта и в конечном итоге к нейродегенерации. Нейродегенерация также может быть обусловлена повреждением пери- и эндоневральных сосудов в результате взаимодействия КПГ с эндотелиальными клетками [16]. Таким образом, избыточное образование активных форм кислорода и развитие окислительного стресса в условиях глюкозотоксичности являются общими механизмами как повреждения нервной ткани, так и сосудистых осложнений [17].

Центральная и периферическая нервная система у больных СД поражаются при относительно небольшой длительности заболевания. Так, через шесть лет после выявления СД 2 типа у 21% пациентов регистрируются ЦВЗ [18]. Признаки полинейропатии могут наблюдаться еще на стадии предиабета. В дебюте СД 2 типа проявления диабетической полинейропатии (ДПН) отмечаются у 20% больных [19].

Диабетическая полинейропатия также ассоциируется с возрастанием риска развития кардиоваскулярных заболеваний, в том числе инсульта [20]. Более того, диабетическая автономная нейропатия является независимым фактором риска острого нарушения мозгового кровообращения, в том числе за счет нарушения регуляции церебрального кровотока в сочетании с ангиопатией [21].

Как было отмечено, ДПН – самое частое осложнение СД. Именно СД является ведущей причиной развития периферических нейропатий [22]. У больных СД чаще

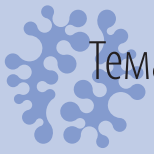
встречается билатеральное и симметричное поражение нервов нижних конечностей с градиентом выраженности нарушений от дистальных отделов до проксимальных. В ряде случаев аналогичный паттерн симптомов регистрируется уже на стадии предиабета [23]. Следует отметить, что при ДПН в первую очередь поражаются сенсорные нервы. Характерными симптомами являются боль, жжение, парестезии, онемение, аллодиния (боли при соприкосновении ног с бельем, одеждой и т.д.), гипералгезии (усиление чувствительности к болевым раздражителям). По мере прогрессирования заболевания могут поражаться нервы верхних конечностей. В тяжелых случаях в патологический процесс вовлекаются периферические нервы туловища. Клинически это проявляется снижением чувствительности кожи в области груди и живота [24]. При ДПН изменения поверхностной чувствительности превосходят таковые глубокой чувствительности.

С течением времени в патологический процесс вовлекаются двигательные нервы [12]. При сенситивно-атактических формах полинейропатии преимущественно поражаются чувствительные и проприоцептивные волокна.

Прогрессирование повреждения периферических нервов может привести к потере всех видов чувствительности. Нераспознавание повреждений связано с повышенным риском изъязвлений и инфицирования. В результате создаются благоприятные условия для формирования глубоких язв с вовлечением в процесс костной ткани и развития гангрены, в том числе в отсутствие боли. У больных СД нетравматическая ампутация конечности проводится в 10–20 раз чаще, чем у лиц, не страдающих СД [25].

На долю болевой формы ДПН приходится от 40 до 50% случаев. Таковая ассоциируется со значительным снижением качества жизни пациентов [26].

У пациентов с СД, перенесших нарушение мозгового кровообращения, при наличии чувствительных,



двигательных, когнитивных и речевых нарушений важность сопутствующей полинейропатии может быть недооценена, а диагностика – затруднена. В таких ситуациях для определения функционального состояния периферических нервных волокон и ведущего механизма их повреждения проводится электронейромиография. В научных исследованиях используется пункционная биопсия кожи с количественной оценкой плотности интраэпидермальных нервных волокон [27]. Однако данный инвазивный патоморфологический метод не получил широкого распространения в рутинной практике.

На сегодняшний день эффективные стратегии терапии ДПН имеют такую же значимость, как и методы профилактики инсультов и деменции [28].

Для предупреждения развития осложнений СД прежде всего необходимо достижение и поддержание целевых показателей углеводного обмена. Однако очень часто этого бывает недостаточно. Так, Кокрановский анализ и два метаанализа не подтвердили влияния строгого контроля глюкозы на снижение частоты инсультов у больных СД [29, 30]. Интенсификация сахароснижающей терапии для профилактики развития ДПН эффективна только у пациентов с СД 1 типа [31]. В то же время у пациентов с СД 2 типа улучшение гликемического контроля не способствует снижению риска развития и прогрессирования ДПН [32, 33].

К значительному уменьшению проявлений ДПН приводит изменение образа жизни. Прежде всего на это влияет снижение массы тела [34]. Необходимо отметить, что добиться уменьшения массы тела у коморбидного больного с двигательным дефицитом и в ряде случаев с нарушением когнитивных функций достаточно сложно.

Методы лечения ДПН, в отношении которых собрана доказательная база, включают использование ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, прегабалина (окскарбазепина), атипичных опиоидов (трамадола, тапентадола), ботули-

нического токсина, альфа-липоевой кислоты и стимуляцию спинного мозга (инвазивный метод) [35].

Наиболее изученными являются препараты природного антиоксиданта – альфа-липоевой кислоты (АЛК). Их эффективность подтверждена как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях.

Биологические функции АЛК разнообразны. Она обеспечивает противовоспалительную и антиоксидантную защиту, инактивацию активных форм кислорода, хелатирование переходных ионов металлов (Fe и Cu) и модулирование сигнала NF-κB. Антиоксидантная активность АЛК реализуется за счет транскрипции генов, которые участвуют в синтезе глутатиона, а также за счет регенерации других антиоксидантов – витаминов С и Е, цитозольного глутатиона из их окисленных форм [36]. Геномная регуляция антиоксидантной и противовоспалительной защиты обеспечивает синтез достаточного количества АЛК, однако при старении организма или наличии СД этот процесс нарушается [37].

Согласно результатам экспериментальных исследований, использование АЛК приводит к снижению уровня маркеров окислительного стресса, усилению активности антиоксидантных ферментов, улучшению эндоневрального кровотока и увеличению скорости распространения возбуждения по нерву [38].

Клиническая эффективность АЛК подтверждена в ряде контролируемых рандомизированных исследований [39]. Как в метаанализе 27 клинических исследований разных препаратов и методов для лечения ДПН, в который было включено шесть плацебоконтролируемых исследований с использованием АЛК, так и в более раннем метаанализе (исследования ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN 2) установлено, что терапия АЛК в дозе 600 мг уменьшала проявления ДПН [40, 41]. Особый интерес представляют результаты исследования NATHAN 1. У пациентов с СД и ДПН терапия АЛК в течение четырех лет оказалась эффективнее,

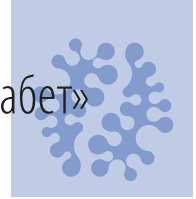
чем применение плацебо. Эффективность оценивалась не только по клиническим шкалам, но и по результатам исследования вариабельности сердечного ритма, а также электрофизиологических тестов. Так, у пациентов, получавших терапию АЛК, отмечен значимый регресс проявлений ДПН. В группе плацебо, наоборот, – нарастание неврологических нарушений [42]. Полученные результаты позволили сделать вывод: длительное применение АЛК замедляет прогрессирование полинейропатии у пациентов с СД.

Результаты применения АЛК при ДПН расцениваются как эффекты, изменяющие течение заболевания [43, 44]. При этом терапия АЛК характеризуется хорошим профилем безопасности.

Преимуществом АЛК является возможность применения в комбинации с препаратами, купирующими боль [45].

В современных рекомендациях Международной федерации диабета отмечено, что проведенные исследования доказывают целесообразность применения АЛК у пациентов с ДПН [46].

В последнее время все чаще проводят исследования, посвященные возможностям применения АЛК в комплексном лечении заболеваний не только периферической, но и центральной нервной системы. Речь, в частности, идет о болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, остром нарушении мозгового кровообращения и нейротравмах. В условиях избыточной продукции свободных радикалов происходит повреждение липидов клеточных мембран, протеинов и ДНК, в головном мозге и нервной ткани – глиальных клеток и нейронов. Повреждения, вызванные активными формами кислорода и азота, обуславливают как немедленную, так и отсроченную гибель нейронов. Это в конечном итоге приводит к развитию хронических форм цереброваскулярной патологии. Таким образом, с патофизиологической точки зрения интерес к антиоксидантной терапии очевиден.



Установлено, что сахарный диабет ухудшает исходы инсульта [47]. Известно, что воспалительный ответ играет важную роль в патогенезе ЦВЗ [48]. При ишемии мозга провоспалительные медиаторы, такие как интерлейкин (IL) 1 β , 6 и TNF- α , индуцируют инфильтрацию пенумбры нейтрофилами, что способствует нарастанию неврологических нарушений [49].

Микроглия также определяет процессы воспаления головного мозга. Важную роль в воспалительном ответе играет ее активация, которая характеризуется продукцией провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, TNF- α . Другой фенотип активации микроглии связан с протективной и репаративной функциями, уменьшением воспаления.

Считается, что под воздействием некоторых веществ воспалительная реакция может быть подавлена, а пострадавшие неврологические функции – улучшены путем модуляции фенотипа микроглии [50, 51]. АЛК индуцирует поляризацию микроглии, модулирует экспрессию IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-10 и уменьшает активацию NF- κ B. Модуляция микроглиального фенотипа в настоящее время рассматривается в качестве инновационного подхода к лечению инсульта [52].

Согласно результатам исследования *in vivo*, введение АЛК приводит к уменьшению объема инфаркта мозга и значительно улучшает неврологический исход. В контексте

этих данных очень показательны результаты клинических исследований по применению АЛК у пациентов с СД и острым ишемическим инсультом, получавших реперфузионную терапию. Добавление АЛК к стандартной схеме лечения ассоциировалось с уменьшением частоты геморрагической трансформации и лучшим функциональным исходом как через три месяца, так и через год [53].

Влияние АЛК на восстановление функций связывают с выраженным антиоксидантным действием [54–56].

Один из механизмов, объясняющих нейропротективное воздействие АЛК, – влияние на метаболизм кальция. Последний играет важную роль в нейрональном повреждении в условиях ишемии.

Другим механизмом реализации нейропротективных свойств АЛК является усиление нейропролиферации за счет увеличения экспрессии нестина (маркера прогениторных клеток центральной нервной системы) и глиального фибриллярного кислого протеина (белка цитоскелета, представляющего собой основной промежуточный филамент в зрелых астроцитах центральной нервной системы) [36].

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования было продемонстрировано, что у пациентов, перенесших инсульт, терапия АЛК способствовала снижению кардиоваскулярного риска [57]. Поэтому

применение АЛК рассматривается как протективная терапевтическая стратегия не только для пациентов с ДПН, но и для лиц с острой или хронической цереброваскулярной патологией [36].

Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований свидетельствует об универсальности антиоксидантного действия АЛК в сосудистом русле и цитоплазме клеточных структур. Поскольку АЛК способна влиять на воспаление, апоптоз, кровоток, эндотелиальную дисфункцию, активацию нейротрансмиттеров, метаболические процессы, ее можно рассматривать как потенциальное лекарственное средство при различных патологических состояниях.

Высокая эффективность, хорошая переносимость, отсутствие или незначительная выраженность побочных эффектов являются определяющими факторами при выборе альфа-липоевой кислоты для лечения больных с поражениями периферической нервной системы, хроническими заболеваниями печени, интоксикациями.

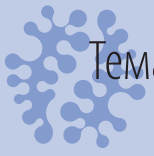
Однако на сегодняшний день основным показанием для назначения АЛК являются осложнения, связанные с нарушением обмена глюкозы, в первую очередь диабетические полинейропатии.

Эффекты АЛК продолжают изучаться на моделях *in vivo* в таких клинических ситуациях, как сахарный диабет, ишемия, реперфузия, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия. ❁

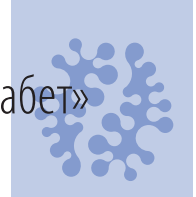
Эндокринология

Литература

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт. Пошаговая инструкция. М., 2019.
2. Vangen-Lønne A.M., Wilsgaard T., Johnsen S.H. et al. Declining incidence of ischemic stroke: what is the impact of changing risk factors? The Tromsø Study 1995 to 2012 // *Stroke*. 2017. Vol. 48. № 3. P. 544–550.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет*. 2018. Т. 21. № 3. С. 144–159.
4. Biessels G.J., Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. Vol. 14. № 10. P. 591–604.
5. Unmar Y., Zafar M.I., Gao F. Factors associated with peripheral neuropathy in type 2 diabetes: subclinical versus confirmed neuropathy // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2017. Vol. 37. № 3. P. 337–342.
6. Ziegler D., Landgraf R., Lobmann R. et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study) // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. Vol. 139. P. 147–154.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Терапевтический архив*. 2015. Т. 87. № 10. С. 4–10.



8. Rhee S.Y., Kim Y.S. The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications // *Diabetes Metab. J.* 2018. Vol. 42. № 3. P. 188–195.
9. Saad M.I., Abdelkhalek T.M., Saleh M.M. et al. Insights into the molecular mechanisms of diabetes-induced endothelial dysfunction: focus on oxidative stress and endothelial progenitor cells // *Endocrine.* 2015. Vol. 50. № 3. P. 537–567.
10. Paneni F., Volpe M., Lüscher T.F., Cosentino F. SIRT1, p66(Shc), and Set7/9 in vascular hyperglycemic memory: bringing all the strands together // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. № 6. P. 1800–1807.
11. Kamada H., Yu F., Nito C., Chan P.H. Influence of hyperglycemia on oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 activation after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats: relation to blood-brain barrier dysfunction // *Stroke.* 2007. Vol. 38. № 3. P. 1044–1049.
12. 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.
13. Bruschi L., da Rocha D., Filho E. et al. Diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy // *Open J. Endocr. Metab. Dis.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 12–21.
14. Sugimoto K., Yasujima M., Yagihashi S. et al. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14. № 10. P. 953–961.
15. Sekido H., Suzuki T., Jomori T. et al. Reduced cell replication and induction of apoptosis by advanced glycation end products in rat Schwann cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 320. № 1. P. 241–248.
16. Giri B., Dey S., Das T. et al. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: an update on glucose toxicity // *Biomed. Pharmacother.* 2018. Vol. 107. P. 306–328.
17. Siracuse J.J., Chaikof E.L. The pathogenesis of diabetic atherosclerosis // *Diabetes and Peripheral Vascular Disease* / ed. G.V. Shrikhande, J.F. McKinsey. 2012.
18. Weng W., Liang Y., Kimball E.S. et al. Longitudinal changes in medical services and related costs in a single cohort of patients newly diagnosed with type 2 diabetes, 2006 to 2012 // *Clin. Ther.* 2016. Vol. 38. № 6. P. 1314–1326.
19. Stino A.M., Smith A.G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome // *J. Diabetes Investig.* 2017. Vol. 8. № 5. P. 646–655.
20. Brownrigg J.R., de Lusignan S., McGovern A. et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus // *Heart.* 2014. Vol. 100. № 23. P. 1837–1843.
21. Cohen J.A., Estacio R.O., Lundgren R.A. et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes // *Auton. Neurosci.* 2003. Vol. 108. № 1–2. P. 73–78.
22. Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennett D.L.H. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain // *Neuron.* 2017. Vol. 93. № 6. P. 1296–1313.
23. Lee C.C., Perkins B.A., Kayaniyil S. et al. Peripheral neuropathy and nerve dysfunction in individuals at high risk for type 2 diabetes: the PROMISE Cohort // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 5. P. 793–800.
24. Аметов А.С., Черникова Н.А. Современные аспекты лечения диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом // *Медицинский совет.* 2016. № 8. С. 54–57.
25. Moxey P.W., Gogalniceanu P., Hincliffe R.J. et al. Lower extremity amputations – a review of global variability in incidence // *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28. № 10. P. 1144–1153.
26. Didangelos T., Doupis J., Veves A. Painful diabetic neuropathy: clinical aspects // *Handb. Clin. Neurol.* 2014. Vol. 126. P. 53–61.
27. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society // *Eur. J. Neurol.* 2010. Vol. 17. № 7. P. 903–912.
28. Eberhardt O., Topka H. Neurological outcomes of antidiabetic therapy: what the neurologist should know // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017. Vol. 158. P. 60–66.
29. Marso S.P., Kennedy K.F., House J.A., McGuire D.K. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2010. Vol. 7. № 2. P. 119–130.
30. Fang H.J., Zhou Y.H., Tian Y.J. et al. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 218. P. 50–58.
31. Nathan D.M., Genuth S., Lachin J. 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.
32. Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials // *Curr. Diab. Rep.* 2014. Vol. 14. № 9. ID 528.
33. Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11. № 6. P. 521–534.
34. Look AHEAD Research Group. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study // *Diabetologia.* 2017. Vol. 60. № 6. P. 980–988.
35. Dy S.M., Bennett W.L., Sharma R. et al. Preventing complications and treating symptoms of diabetic peripheral neuropathy [Internet] // www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28749633.
36. Seifjar F., Khalili M., Khaledyan H. et al. α -Lipoic acid, functional fatty acid, as a novel therapeutic alternative for central nervous system diseases: a review // *Nutr. Neurosci.* 2017. P. 1–11.
37. Park S., Karunakaran U., Jeoung N.H. et al. Physiological effect and therapeutic application of alpha lipoic acid // *Curr. Med. Chem.* 2014. Vol. 21. № 32. P. 3636–3645.
38. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, ener-



- gy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes*. 2000. Vol. 49. № 6. P. 1006–1015.
39. Rochette L., Ghibu S., Muresan A. et al. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 93. № 12. P. 1021–1027.
 40. Çakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W. et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy // *Diabet. Med.* 2016. Vol. 33. № 11. P. 1466–1476.
 41. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
 42. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
 43. Reljanovic M., Reichel G., 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.
 44. Строчков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Фокина А.С., Бариннов А.Н. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии альфа-липоевой кислотой с точки зрения доказательной медицины // *Эффективная фармакотерапия*. 2019. Выпуск 4. Неврология и психиатрия. № 1. С. 32–38.
 45. Брезовский В.Б., Храмили В.Н., Демидова И.Ю. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015. Т. 9. №1. С. 60–68.
 46. Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: a guide for healthcare professionals // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017. Vol. 127. P. 285–287.
 47. Антонова К.В., Танашиян М.М., Романцова Т.И., Максимова М.Ю. Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз у больных сахарным диабетом 2 типа // *Ожирение и метаболизм*. 2016. Т. 13. № 2. С. 20–24.
 48. Mizuma A., Yenari M.A. Anti-inflammatory targets for the treatment of reperfusion injury in stroke // *Front. Neurol.* 2017. Vol. 8. ID 467.
 49. Jin R., Yang G., Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells // *J. Leukoc. Biol.* 2010. Vol. 87. № 5. P. 779–789.
 50. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke // *Prog. Neurobiol.* 2016. Vol. 142. P. 23–44.
 51. Zhao S.C., Ma L.S., Chu Z.H. et al. Regulation of microglial activation in stroke // *Acta Pharmacol. Sin.* 2017. Vol. 38. № 4. P. 445–458.
 52. Wang Q., Lv C., Sun Y. et al. The role of alpha-lipoic acid in the pathomechanism of acute ischemic stroke // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 48. № 1. P. 42–53.
 53. Choi K.H., Park M.S., Kim J.T. et al. Lipoic acid use and functional outcomes after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and diabetes // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. № 9. ID e0163484.
 54. Lv C., Maharjan S., Wang Q. et al. α -Lipoic acid promotes neurological recovery after ischemic stroke by activating the Nrf2/HO-1 pathway to attenuate oxidative damage // *Cell. Physiol. Biochem.* 2017. Vol. 43. № 3. P. 1273–1287.
 55. Choi K.H., Park M.S., Kim H.S. et al. Alpha-lipoic acid treatment is neurorestorative and promotes functional recovery after stroke in rats // *Mol. Brain*. 2015. Vol. 8. ID 9.
 56. Moura F.A., de Andrade K.Q., dos Santos J.C., Goulart M.O. Lipoic acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications // *Curr. Top. Med. Chem.* 2015. Vol. 15. № 5. P. 458–483.
 57. Mohammadi V., Khorvash F., Feizi A., Askari G. Does alpha-lipoic acid supplementation modulate cardiovascular risk factors in patients with stroke? A randomized, double-blind clinical trial // *Int. J. Prev. Med.* 2018. Vol. 9. ID 34.

Central and Peripheral Nervous System Damage in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

K.V. Antonova, PhD, O.V. Lagoda, PhD

Scientific Center of Neurology

Contact person: Kseniya Valentinovna Antonova, kseniya.antonova@mail.ru

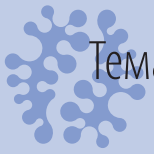
Diabetes mellitus is characterized by chronic hyperglycemia. In conditions of glucose toxicity there is the excessive producing of reactive oxygen forms, which leads to damage to nervous tissue and blood vessels. As a result, diabetic polyneuropathy and cerebrovascular diseases develop.

Diabetic polyneuropathy is recognized as the most frequent specific complication of diabetes. Its diagnosis can be difficult in the presence of sensitive, motor, cognitive and speech disorders in patients with cerebrovascular disease. Modern strategies for the treatment of diabetic polyneuropathy offer the application of antioxidant drugs, especially alpha lipoic acid.

The article discusses the possibilities and prospects of alpha lipoic acid use in the cases of diabetic polyneuropathy and cerebrovascular diseases.

Key words: diabetes mellitus, cerebrovascular diseases, diabetic polyneuropathy, antioxidant, alpha lipoic acid

Эндокринология



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

² Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

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

«Дорожная карта» препарата Диабетон МВ

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1, 2}, А.С. Духанин, д.м.н., проф.³

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

Для цитирования: Мкртумян А.М., Духанин А.С. «Дорожная карта» препарата Диабетон МВ // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 28–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-12-28-38

Рассматриваются особенности Диабетона МВ – от активной молекулы до терапевтических свойств. В рамках фармацевтического и фармакокинетического анализа представлены строение молекулы гликлазида и новая форма таблетки – делимая, фармакодинамического – механизм регуляции секреции инсулина бета-клетками, плейотропных эффектов.

В настоящее время установлено, что Диабетон МВ помимо сахароснижающего оказывает дозозависимое нейтрализующее воздействие на свободные радикалы. Нейтрализация свободных радикалов препятствует денатурации белков и липидов. Как следствие, предотвращается развитие сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета.

Ключевые слова: препараты сульфонилмочевины, гликлазид, плейотропные эффекты, SUR-1, рациональная фармакотерапия, сахарный диабет 2 типа

Введение

Современные препараты из группы производных сульфонилмочевины (ПСМ) остаются актуальными фармакотерапевтическими опциями при разной степени декомпенсации углеводного обмена и могут быть рекомендованы как в виде монотерапии, так и в виде комбинации с метформином, инсулином и инкретинами [1].

Различия между ПСМ определяются фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. В первом случае речь идет о скорости и полноте абсорбции, периоде полувыведения, метаболизме (печеночный и почечный) и способе выведения. Во втором – о характере взаимо-

действия (обратимость, селективность) с АТФ-зависимыми калиевыми (K⁺) каналами бета-клеток поджелудочной железы, наличии и спектре плейотропных эффектов [2, 3].

Спектр отличительных признаков препаратов позволяет реализовать персонализированный подход к лечению пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

В этой связи представляется целесообразным проанализировать препарат начиная с активной молекулы до оказываемого терапевтического эффекта. Данный анализ, так называемая дорожная карта, состоит из четырех последовательных этапов: фармацевтического, фармакокинетического,

фармакодинамического и терапевтического.

«Дорожную карту» системного гликлазида рассмотрим на примере Диабетона МВ 60 мг.

Фармацевтический этап

Фармацевтический этап объединяет анализ процессов, связанных с модифицированным высвобождением (МВ) активного вещества из лекарственной формы.

Активное вещество Диабетона МВ находится в растворимом гидрофильном матриксе. Равномерное распределение гранул матриксного агента в таблетке обеспечивает управляемое растворение [4, 5]. Растворение таблетки монолитной матриксной системы представлено на рис. 1.

Постепенное пролонгированное (в течение 24 часов) контролируемое высвобождение гликлазида также достигается благодаря гипромеллозе, входящей в состав гидрофильного матрикса таблетки Диабетона МВ. В желудочно-кишечном тракте высокомолекулярные полимерные волокна гипромеллозы впитывают жидкость и трансформируются в гель, из которого затем высвобождается активное вещество.

Инновационным технологическим решением стала делимость таблетки Диабетона МВ 60 мг. Известно, что препараты модифицированного высвобождения, как правило, покрыты оболочкой, их нельзя разделить. Поэтому их при-



Рис. 1. Растворение таблетки монолитной матричной системы

нимают целиком, не разжевывая. Кинетика диспергирования и растворения матричной таблетки без оболочки напрямую зависит от площади ее поверхности, которая изменяется при делении. Так, площадь поверхности таблетки (рис. 2) увеличивается при разделении ее на две части, еще более существенно – при добавлении площади на изломе каждой из половин (см. рис. 2).

Чтобы профиль растворения разломанной таблетки был аналогичен таковому целой таблетки, надо минимизировать площадь на изломе. Это обеспечивается за счет овальной/капсуловидной формы, нанесения риски с двух сторон. Кроме того, область разлома должна быть защищена от растворения. Сказанное выше стало основанием для разработки делимой таблетки.

Благодаря делимости таблетки Диабетона МВ у большинства пациентов можно повысить дозу до максимальной путем пошагового титрования (30 → 60 → 90 → 120 мг) [1].

Диабетон МВ принимают один раз в сутки во время завтрака вне зависимости от суммарной дозы (30–120 мг, или половина – две таблетки) в один прием.

Модифицированное высвобождение обеспечивает такие важные клинические преимущества, как эффективный контроль гликемии с низкой частотой гипогликемий и низким риском развития ночной гипогликемии.

Фармакокинетический этап

С появлением свободных/не связанных с лекарственной формой молекул гликлазида начинается второй, фармакокинетический этап.

По химической структуре ПСМ представляют собой амфифильные молекулы (рис. 3).

Поэтому они абсорбируются в тонкой кишке путем простой диффузии. Молекула гликлазида в отличие от молекул других ПСМ имеет самую низкую массу – 323,4 г/моль, что облегчает прохождение через энтероциты и, как следствие, всасывание. В частности, биодоступность препарата Диабетон МВ составляет 96,7%. Особенности химического строения ПСМ – размер и масса молекулы, полярность, липофильные качества, химически активные группировки обуславливают индивидуальный не только фармакокинетический, но и фармакодинамический профиль препаратов. В частности, у ПСМ есть общий домен (сульфонильная часть), определяющий их способность связывать рецептор сульфонилмочевины 1 (SUR-1) на мембране бета-клеток поджелудочной железы (см. рис. 3), а также бензамидная часть. За счет дополнительного гидрофобного взаимодействия с рецепторами время полудиссоциации глимепирида и глибенкламида в отличие от гликлазида увеличивается [6]. Обратимый характер связывания гликлазида с SUR-1 обеспечивает низкий риск гипогликемий. Напротив, низкая скорость диссоциации комплекса «ПСМ – рецептор» может определять высокий риск развития гипогликемий, увеличение массы тела, истощение и апоптоз бета-клеток [7]. После приема Диабетона МВ 60 мг концентрация в плазме

крови увеличивается постепенно в течение шести часов, плато поддерживается от шести до 12 часов. Индивидуальная вариабельность низкая. Прием пищи на скорость или степень абсорбции гликлазида не влияет.

С белками плазмы связывается приблизительно 95% гликлазида. Объем распределения – около 30 л.

Прием Диабетона МВ 60 мг один раз в сутки обеспечивает поддержание эффективной концентрации активного вещества в плазме крови более 24 часов.

Гликлазид метаболизируется преимущественно в печени. В отличие от глимепирида и глибенкламида не имеет циркулирующих активных метаболитов.

Гликлазид выводится преимущественно почками в виде метаболитов, менее 1% – в неизменном виде. Период полувыведения в среднем составляет от 12 до 20 часов.

Сказанное выше объясняет благоприятный фармакокинетический профиль Диабетона МВ: взаимосвязь между принятой дозой (до 120 мг) и площадью под фармакокинетической кривой «концентрация – время» является линейной [7].

Фармакодинамический этап

Фармакодинамический этап – распознавание и связывание активного вещества с мишенями, развитие фармакологического ответа.

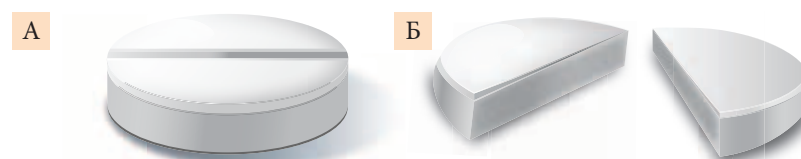


Рис. 2. Увеличение площади поверхности таблетки (А) при ее разделении на две части (Б)

эндокринология

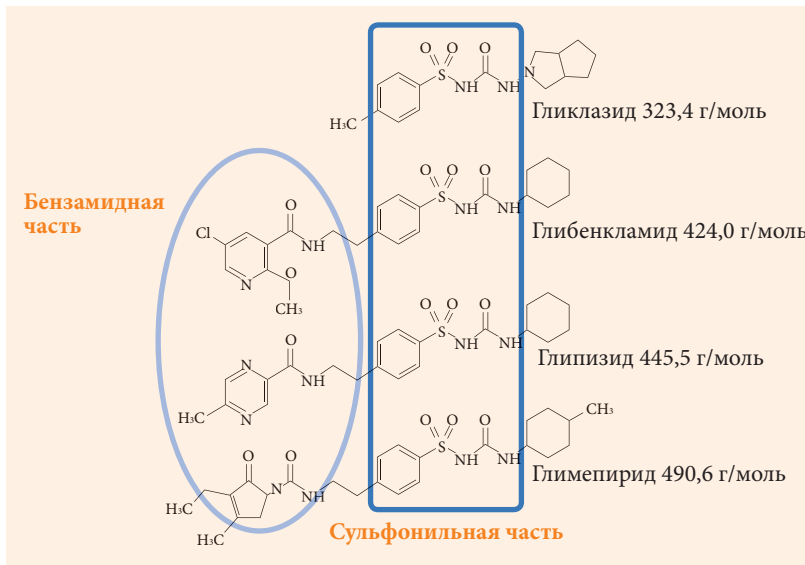
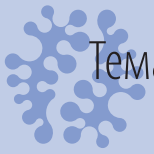


Рис. 3. Химическая структура и молекулярная масса разных ПСМ

Основная терапевтическая мишень ПСМ – SUR-1. Данный рецептор служит регуляторной субъединицей АТФ-зависимых K^+ -каналов на мембране бета-клеток поджелудочной железы. Образование комплекса «ПСМ – рецептор» приводит к закрытию каналов и снижению выхода ионов K^+ , что приводит к деполяризации мембраны и увеличению поступления ионов Ca^{2+} в клетку. Указанные процессы осуществляются с помощью потенциал-чувствительных механизмов. Это в свою очередь стимулирует экзоцитоз секреторных везикул инсулина [9].

Учитывая, что SUR представлены и в экстрапанкреатических тканях, в том числе кардиомиоцитах (SUR-2), селективность ПСМ к рецепторам очень важна

(таблица). Для гликлазида характерна высокая селективность с SUR-1, соотношение «SUR-2/SUR-1» составляет практически 16 000 [8, 9]. Связывание ПСМ с SUR-2 клеток миокарда приводит к блокированию ишемического preconditionирования, в условиях ишемии риск повреждения миокарда повышается, а также может увеличиться площадь инфаркта [10].

Молекулярные различия ПСМ также обуславливают различные механизмы стимуляции секреции инсулина. В отличие от гликлазида другие ПСМ способны находить и связывать в бета-клетках поджелудочной железы белок Ерас2, митогенный фактор, стимулирующий экзоцитоз инсулина [11]. Следовательно, глибенкламид и глипизид

Селективность ПСМ с клонированными K_{ATP} -каналами кардиомиоцитов и бета-клеток поджелудочной железы

Препарат	ЕС ₅₀ , нмоль/л		Соотношение «SUR-1/SUR-2А»
	бета-клетки (SUR-1)	клетки миокарда (SUR-2А)	
Глибенкламид	4,2	27,0	6,4
Глимепирид	3,0	5,4	1,8
Гликлазид	50,0	800 000,0	16 000,0

Примечание. ЕС₅₀ – концентрация ПСМ, необходимая для закрытия клонированных каналов.

наряду с электрогенным механизмом запускают Ерас2-зависимый путь, что может приводить к истощению секреторной активности бета-клеток.

Обратимое связывание с SUR-1, высокий показатель селективности (SUR-1/SUR-2), электрогенный Ерас2-независимый механизм регуляции секреции инсулина – все это в совокупности обеспечивает физиологическую секрецию инсулина на фоне применения гликлазида и снижение риска развития гипогликемий.

К фармакодинамическим преимуществам гликлазида МВ (Диабетона МВ) следует отнести непрямые, не связанные с воздействием на бета-клетки эффекты [12]. К таковым относятся эндотелий-протективное, антиоксидантное действие, повышение активности тканевого активатора плазминогена [10].

В настоящее время механизм антиоксидантного свойства гликлазида хорошо изучен. Кроме того, собрана доказательная база о его способности защищать сосудистый эндотелий от окислительного стресса [13–15].

Так, антиоксидантная активность гликлазида объясняется наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Данная структура захватывает активные формы кислорода (скавенджер-эффект) и определяет антиапоптотические свойства гликлазида, а также его способность уменьшать окисление липопротеинов низкой плотности [16, 17].

Терапевтический этап

Несмотря на появление инновационных классов сахароснижающих препаратов, производные сульфонилмочевины по-прежнему занимают лидирующие позиции, что обусловлено не только высокой эффективностью, но и низкой стоимостью. Однако безопасность такого лечения остается дискуссионной.

Необходимо отметить, что на данный момент времени под безопасностью антидиабети-



ческих препаратов подразумевается прежде всего низкий риск развития гипогликемий и сердечно-сосудистых осложнений. Требование к регистрации антидиабетических препаратов, согласно которому избыточный сердечно-сосудистый риск должен быть исключен, эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейского агентства лекарственных средств выдвинули в 2008 г. [18]. Производные сульфонилмочевины применяются более 60 лет, то есть до опубликования указанного требования. За эти годы было проведено немало рандомизированных контролируемых исследований сердечно-сосудистой безопасности данного класса препаратов у больных как с впервые выявленным СД 2 типа, так и с длительным течением патологии, с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Одним из них было исследование UKPDS, длительность которого составила десять лет. В исследовании оценивалось влияние интенсивной терапии на развитие макро- и микрососудистых осложнений у лиц с впервые выявленным СД 2 типа [19, 20]. Пациенты были рандомизированы в группу обычного гликемического контроля с диетотерапией либо в группу интенсивного снижения гликемии с помощью ПСМ (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид) или инсулина. Производные сульфонилмочевины и инсулин оказались сопоставимыми в отношении снижения риска микрососудистых осложнений. При этом ни бигуаниды, ни сульфонилмочевина, ни инсулин не влияли на частоту развития макрососудистых заболеваний [19].

По завершении рандомизированной фазы исследования UKPDS наблюдения за пациентами продолжалось еще в течение десяти лет. Согласно полученным данным, в группе интенсивного контроля гликемии с помощью ПСМ

или инсулина риск развития инфаркта миокарда был меньше на 15%, микрососудистого заболевания – на 24%, смерти от любой причины – на 13% [21].

В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании TOSCA.IT сравнивали эффективность двойной сахароснижающей терапии в отношении сердечно-сосудистых событий. Длительность исследования составила пять лет. В него были включены пациенты из 57 клиник Италии. Количество участников – 3028. Возраст больных – от 50 до 75 лет. Все они страдали СД 2 типа, который плохо контролировался на фоне метформина в дозе 2–3 г/сут. Пациенты случайным образом были распределены (1:1) и стратифицированы в зависимости от предшествующего сердечно-сосудистого события на две группы терапии. Одни получали дополнительно пиоглитазон 15–45 мг, другие – ПСМ (глибенкламид 5–15 мг, глимепирид 2–6 мг или гликлазид 30–120 мг (в соответствии с местной практикой)). В частности, глибенкламид применяли 2% пациентов, глимепирид – 48%, гликлазид – 50% больных. В качестве первичной конечной точки выбраны смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или срочная реваскуляризация коронарной артерии [22]. Анализ результатов не показал достоверных различий между группами в достижении первичной конечной точки.

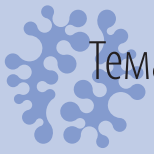
Особый интерес представляют результаты исследования ADVANCE [23]. Это крупномасштабное факториальное рандомизированное клиническое исследование, в котором изучались потенциальные преимущества более жесткого контроля глюкозы (с использованием гликлазида МВ) перед обычным контролем, а также снижения артериального давления (с использованием фиксированной комбинации низких доз периндоприла и индапамида). Период наблюдения

в среднем составил пять лет. В исследовании было предусмотрено два первичных исхода: составная макрососудистая конечная точка (нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть) и составная микрососудистая конечная точка (развитие нефропатии или ухудшение ее течения, микрососудистое заболевание глаз). В гликемическую ветвь исследования ADVANCE в отличие от исследования UKPDS включали пациентов с СД 2 типа, длительность которого в среднем составляла восемь лет. 11 140 пациентов были рандомизированы на две группы сахароснижающей терапии. Группа жесткого контроля гликемии для достижения гликированного гемоглобина (HbA1c) $\leq 6,5\%$ получила гликлазид МВ и любую другую дополнительную терапию. Группа обычного контроля применяла препараты в соответствии с местными рекомендациями. Если требовалось назначение ПСМ, использовали любой препарат данной группы, за исключением гликлазида. Результаты исследования ADVANCE продемонстрировали, что интенсивная стратегия лечения улучшала показатели микрососудистых исходов (особенно почечных). Кроме того, не отмечалось увеличения смертности.

Первичный исход наблюдался в 18,1% случаев в группе жесткого контроля, в 20,0% – в группе обычного контроля ($p = 0,013$). Однако интенсивная терапия не привела к достоверному снижению риска макрососудистых осложнений (относительный риск (ОР) 0,94, $p = 0,32$). Различие между группами по первичному исходу было связано главным образом с меньшим числом микрососудистых событий, в частности диабетической нефропатии. Частота последней снизилась приблизительно на 20%.

В исследовании ADVANCE был доказан благоприятный профиль безопасности Диабетона МВ у больных СД 2 типа с высоким

вмодондубне
эндокринология



и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [16].

В продленной десятилетней фазе исследования ADVANCE – ADVANCE-ON была зафиксирована долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность интенсивной терапии с применением Диабетона МВ. Кроме того, риск развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности у получавших интенсивное лечение был на 46% меньше, чем в группе стандартного лечения (ОР 0,54, $p < 0,01$) [24, 25].

В датском исследовании Steno-2 пациенты с микроальбуминурией и высоким сердечно-сосудистым риском ($n = 160$) были рандомизированы на группы стандартного или интенсивного (поддержание уровня HbA1c $< 6,5\%$) многофакторного вмешательства, включавшего метформин или гликлазид [26]. Частота событий сравнивалась с использованием регрессионной модели Кокса с поправкой на возраст и пол. За восемь лет наблюдения отмечено 118 сердечно-сосудистых событий: 85 – у 35 (44%) участников в группе стандартного лечения, 33 – у 19 (24%) в группе интенсивного лечения [27]. Кроме того, интенсивное многофакторное вмешательство у пациентов с СД 2 типа и микроальбуминурией способствовало снижению риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 70% в течение 21,2 года наблюдения.

Результаты исследований ADVANCE и Steno-2 также свидетельствовали о важности одномоментной интенсивной коррекции нескольких факторов риска – гипергликемии, артериальной гипертензии, микроальбуминурии. Однако компонент, который необходимо корректировать в первую очередь для снижения частоты возникновения диабетических осложнений, выявлен не был. Следует также учитывать, что в качестве пероральных сахароснижающих препаратов в исследовании

Steno-2 использовали метформин и гликлазид [28].

В многочисленных обзорах и метаанализах контролируемых исследований также была доказана сердечно-сосудистая безопасность Диабетона МВ и глимепирида по сравнению с глибенкламидом [29, 30].

Следует подчеркнуть, что СД 2 типа относится к заболеваниям, время дебюта которых установить практически невозможно. Поэтому можно предположить, что гипергликемия оказывает влияние на организм в течение длительного периода – еще до установления диагноза, особенно у пациентов с исходно высоким уровнем HbA1c.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании ADOPT у 4360 пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа оценивали влияние росиглитазона, метформина и глибенкламида в виде монотерапии [31]. Через пять лет кумулятивная частота вторичной неэффективности терапии для метформина составила 21%, глибенкламида – 34%, росиглитазона – 15%. В то же время в исследовании ADVANCE получены данные о возможности контроля гликемии в течение пяти лет с достижением HbA1c $\leq 6,5\%$ на фоне интенсивного лечения с использованием Диабетона МВ. Кроме того, четверо из пяти пациентов достигали уровня HbA1c $\leq 7\%$ [23].

Одним из нежелательных явлений терапии ПСМ считается увеличение массы тела, что немало важно для больных СД 2 типа. Большинство из них имеет избыточную массу тела или страдает ожирением. Последнее признано самым мощным модифицируемым фактором развития инсулинорезистентности. Действительно, в исследованиях, в которых в качестве монотерапии использовали ПСМ, наблюдалось повышение массы тела на 1,5–2,5 кг в год [32]. Так, в исследовании UKPDS у получавших монотерапию хлорпропамидом или гли-

бенкламидом по сравнению с пациентами, находившимися на диетотерапии, масса тела увеличилась на 1,7–2,6 кг [19]. Однако через год применения препаратов сульфонилмочевины набор массы тела прекращался, через три-четыре года от начала терапии она стабилизировалась [33].

Согласно результатам исследования ADOPT, глибурид (глибенкламид) также приводил к увеличению веса в первый год лечения – плюс 1,6 кг [34]. В то же время в исследовании ADVANCE за период наблюдения в группе жесткого контроля гликемии по сравнению с группой обычного контроля масса тела увеличилась всего лишь на 0,7 кг ($p < 0,001$) [23]. Прибавка массы тела на фоне интенсивного лечения с применением гликлазида МВ была ничтожной – на 0,1 кг за пять лет [35]. В случае интенсификации терапии комбинацией ПСМ и метформина масса тела не увеличилась [36]. Кроме того, получены доказательства, что добавление к метформину препарата сульфонилмочевины не влияет на массу тела, добавление к сульфонилмочевине метформина способствует ее снижению на 1,5 кг. Аналогичная тенденция наблюдалась в исследовании TOSCA.IT, в котором использовали комбинацию метформина и сульфонилмочевины [22]. Другим нежелательным эффектом ПСМ считается гипогликемия. Однако в ряде многоцентровых сравнительных исследованиях показано, что в отношении риска развития гипогликемий между представителями данной группы препаратов существуют значимые различия. Как было отмечено ранее, они обусловлены избирательностью и обратимостью связывания с SUR-1 на бета-клетке [37–39].

Установлено, что длительно действующие препараты сульфонилмочевины, к которым относятся глибенкламид и глимепирид, к тому же образующие активные метаболиты, повышают риск пролонгированной и тяжелой гипогликемии, особенно



у пожилых пациентов [40, 41]. Достоверно низкий риск гипогликемии продемонстрировали лишь глипизид и гликлазид. Данные препараты распадаются до неактивных метаболитов.

Так, гликлазид и глибенкламид оказались сопоставимыми в отношении снижения уровня HbA1c – от -0,66 до -0,84% при добавлении их к монотерапии метформином, однако первый вариант лечения ассоциировался с наименьшим риском гипогликемий любой степени (ОР 0,40 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,13–1,27) [42]. Метаанализ частоты возникновения гипогликемий в рандомизированных клинических исследованиях с использованием ПСМ показал, что гипогликемия $\leq 3,1$ ммоль/л развивалась у 10,1% (95% ДИ 7,3–13,8%) получавших любой препарат данной группы и лишь у 1,4% (95% ДИ 0,8–2,4%) принимавших гликлазид [39]. Согласно результатам данного метаанализа, тяжелая гипогликемия возникла у 0,8% (95% ДИ 0,5–1,3%) пациентов, применявших любой ПСМ, и лишь у 0,1% (95% ДИ 0,0–0,7%) – гликлазид. Данные других метаанализов рандомизированных клинических исследований подтвердили достоверно низкий риск гипогликемий у получавших гликлазид по сравнению с получавшими другие ПСМ (ОР 0,47 (95% ДИ 0,77–0,70), $p = 0,004$) [32].

В исследовании GUIDE также оценивали влияние глимепирида и гликлазида МВ на риск гипогликемий. Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне приема гликлазида МВ частота эпизодов гипогликемий была примерно на 50% меньше, чем на фоне приема глимепирида [43].

Среди больных СД высока частота встречаемости почечной недостаточности, а также риск развития терминальной почечной недостаточности [44] и, следовательно, снижена скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В связи с этим применение большинства анти-

диабетических препаратов лимитировано именно СКФ.

Возможность применения ПСМ также зависит от степени поражения почек [45]. Как было отмечено ранее, распад глибенкламида и глимепирида сопровождается образованием активных метаболитов, которые повышают риск гипогликемий по мере снижения СКФ. Поэтому использование глибенкламида должно быть ограничено пациентами с нормальной функцией почек или хронической почечной недостаточностью легкой степени (СКФ – 60–90 мл/мин/1,73 м²) [42]. Гликлазид и глипизид расщепляются до неактивных метаболитов, поэтому у пациентов с хронической почечной недостаточностью такая терапия ассоциируется с низким риском гипогликемий. Кроме того, описаны случаи применения этих препаратов при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² при условии тщательного наблюдения за пациентами [46]. Прежде всего это относится к гликлазиду, который подобно ингибиторам дипептидилпептидазы 4-го типа можно использовать при хронической почечной недостаточности первой – третьей степени (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м²) [42, 47]. В этой связи необходимо отметить, что в исследовании ADVANCE жесткий контроль гли-

кемии с применением Диабетона МВ (титрация дозы до 120 мг) способствовал снижению риска развития микроальбуминурии на 9% ($p = 0,01$), макроальбуминурии на 30% ($p < 0,001$), возникновения или ухудшения нефропатии на 21% ($p = 0,006$), а также достижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности на 65% ($p = 0,02$) [48]. Кроме того, эффективное снижение уровня глюкозы вследствие применения гликлазида МВ в 62% случаев привело к регрессу альбуминурии на одну стадию. У большинства пациентов была достигнута нормаальбуминурия. Преимущество интенсивной терапии с использованием гликлазида МВ в отношении снижения риска развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности сохранилось как минимум десять лет [19].

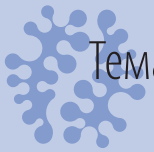
Гликлазид МВ и его генерики

Несомненным преимуществом оригинальных препаратов является обширная доказательная база, полученная при проведении клинических исследований. В то же время использование качественных и более доступных, чем оригинальные препараты, генериков существенно сокращает расходы на лечение и одновременно способствует более широ-

Параметры качества		Исходные данные		Исходные данные		Исходные данные		Исходные данные	
Параметры качества	Исходные данные	Исходные данные	Исходные данные	Исходные данные	Исходные данные	Исходные данные	Исходные данные	Исходные данные	Исходные данные
Внешний вид	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Содержимое упаковки	10 таблеток	10 таблеток	10 таблеток	10 таблеток	10 таблеток	10 таблеток	10 таблеток	10 таблеток	10 таблеток
Срок годности	3 года	3 года	3 года	3 года	3 года	3 года	3 года	3 года	3 года
Условия хранения	в защищенном от света месте	в защищенном от света месте	в защищенном от света месте	в защищенном от света месте	в защищенном от света месте	в защищенном от света месте	в защищенном от света месте	в защищенном от света месте	в защищенном от света месте

Рис. 4. Сведения из регистрационного удостоверения препарата Диабетон МВ 60 мг (дата обращения – 21 февраля 2019 г.)

Эндокринология



кому внедрению в клиническую практику современных алгоритмов лечения.

Согласно Федеральному закону от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон „Об обращении лекарственных средств“», с 1 июля 2015 г. вместо термина «оригинальное лекарственное средство» следует использовать термин «референтный лекарственный препарат». Под таковым подразумевается лекарственный препарат, впервые зарегистри-

рованный в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических и клинических исследований и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного лекарственного препарата. Данным законом также введено понятие «взаимозаменяемый лекарственный препарат». Взаимозаменяемый

лекарственный препарат – это препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью референтному лекарственному препарату, имеющий эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения.

Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств, Диабетон МВ является референтным препаратом. Впервые на территории России он был зарегистрирован в 2009 г. (рис. 4) [49]. Его терапевтическая ценность определяется на основании доказанных в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях эффективности и безопасности. Следует отметить, что при производстве препарата используется исходная фармацевтическая субстанция компании «Орил Индастри» [50], то есть именно то действующее вещество, в отношении которого были получены доказательства эффективности и безопасности. Перед назначением воспроизведенного препарата необходимо получить информацию о его взаимозаменяемости. Согласно закону № 429-ФЗ, «информация о взаимозаменяемости лекарственного препарата подлежит включению в Государственный реестр лекарственных средств с 1 января 2018 г.». Исходя из данных регистрационного удостоверения, генерики гликлазида МВ не получили статуса «взаимозаменяемый препарат». В строке о взаимозаменяемости препаратов гликлазида МВ стоит отметка «Нет» (рис. 5).

Если, по данным Государственного реестра лекарственных средств, воспроизведенный препарат гликлазида МВ имеет статус взаимозаменяемого (рис. 6), следует обратить внимание на производителя фармацевтической субстанции (гликлазида). Таковыми являются три китайские компании. Определить конкретного производителя

Генерическая версия 1

№	Наименование лекарственного средства	Страна	Производитель	Адрес	Тип препарата	Вспомогательные вещества	Формула	Срок годности	Статус взаимозаменяемости
11	Фармацевтическая субстанция	Китай	Guangdong Pharmaceutical Co., Ltd.	Wanda Industrial Park (F) Wanda Plaza, Guangzhou City, Guangdong Province, China	5 лет	В соответствии со стандартом на момент обращения на рынок 27 июня 2009 г.	СЗС 02279496-02019	Нет	
12	Гликлазид	Китай	Shanghai Dabo Sun Pharmaceutical Co., Ltd.	No. 5 Xun He Road, Baoshan District, Shanghai, China	2 года	В соответствии со стандартом на момент обращения на рынок 27 июня 2009 г.	СЗС 02711206-01009	Нет	
13	Гликлазид	Китай	Shanghai Foshan Pharmaceutical Group Co., Ltd.	Shanghai City, Shanghai Province, China	3 года	В соответствии со стандартом на момент обращения на рынок 27 июня 2009 г.	СЗС 02121010-02017	Нет	
14	Новые лекарственные препараты в форме ЗПЗП							Да	
15	Новые и воспроизведенные лекарственные средства, информация о которых не представлена в Государственном реестре лекарственных средств							Нет	
16	Новые и воспроизведенные лекарственные средства, информация о которых не представлена в Государственном реестре лекарственных средств							Нет	

Генерическая версия 2

№	Наименование лекарственного средства	Страна	Производитель	Адрес	Тип препарата	Вспомогательные вещества	Формула	Срок годности	Статус взаимозаменяемости
11	Фармацевтическая субстанция	Китай	Shanghai Foshan Pharmaceutical Group Co., Ltd.	Shanghai City, Shanghai Province, China	3 года	В соответствии со стандартом на момент обращения на рынок 27 июня 2009 г.	СЗС 02121010-02017	Нет	
12	Гликлазид	Китай	Guangdong Pharmaceutical Co., Ltd.	Wanda Industrial Park (F) Wanda Plaza, Guangzhou City, Guangdong Province, China	5 лет	В соответствии со стандартом на момент обращения на рынок 27 июня 2009 г.	СЗС 02279496-02019	Нет	
13	Новые лекарственные препараты в форме ЗПЗП							Да	
14	Новые и воспроизведенные лекарственные средства, информация о которых не представлена в Государственном реестре лекарственных средств							Нет	
15	Новые и воспроизведенные лекарственные средства, информация о которых не представлена в Государственном реестре лекарственных средств							Нет	

Рис. 5. Сведения о взаимозаменяемости двух воспроизведенных препаратов гликлазида МВ (дата обращения – 21 февраля 2019 г.)

Эндокринология

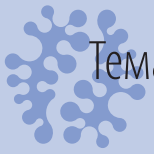


Контроль СД 2 типа с самого начала и на долгие годы



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

* Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.
 АО «Сервье», 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7, тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru



Генерическая версия 3

Рис. 6. Сведения о фармацевтической субстанции гликлазида, использованной при производстве воспроизведенного препарата (дата обращения – 21 февраля 2019 г.)

субстанции гликлазида в таблетке генерика на основании открытых доступных источников информации не представляется возможным.

Еще один фактор, который следует учитывать при сравнении референтного и воспроизведенных препаратов гликлазида МВ, – лекарственная форма.

Выше было отмечено преимущество лекарственной формы Диабетона МВ в виде делимой таблетки. Это двояковыпуклые, овальные таблетки с насечкой с двух сторон.

Информация о лекарственных формах разных препаратов гликлазида МВ представлена в инструкциях по их применению. Так, делимые таблетки генериков имеют либо круглую, плоскоцилиндрическую форму, либо круг-

лую, двояковыпуклую и насечку с одной стороны.

Следовательно, при воспроизведении препаратов гликлазида МВ не учитывают особые требования, предъявляемые к делимой таблетке с модифицированным высвобождением на основе матричной технологии.

Заключение

Медико-социальная значимость СД 2 типа обусловлена развитием хронических осложнений. В связи с этим остро стоит вопрос достижения целевых показателей гликемии. При выборе терапии следует учитывать не только индивидуальные особенности пациента, но и характеристики сахароснижающих препаратов. Поскольку СД 2 типа является эквивалентом

сердечно-сосудистой патологии, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями предпочтение следует отдавать препаратам с доказанным благоприятным влиянием на конечные сердечно-сосудистые точки. В настоящее время в России для лечения СД применяют семь классов антидиабетических препаратов, как пероральных, так и инъекционных. Несмотря на внедрение в клиническую практику инновационных препаратов, производные сульфонилмочевины остаются препаратами второй и третьей линии. Это объясняется не только их эффективностью и безопасностью. К преимуществам препаратов данной группы также следует отнести простоту применения, возможность использования в комбинации с другими сахароснижающими средствами, низкую стоимость.

Группа ПСМ неоднородна, препараты различаются как по эффективности, так и по профилю безопасности.

«Дорожная карта» Диабетона МВ 60 мг свидетельствует о наличии важных отличительных свойств, включая матричную систему модифицированного высвобождения активного вещества, делимость таблетки, обратимое и высоко избирательное связывание с SUR-1 клеток поджелудочной железы, выраженное антиоксидантное действие (скавенджер-эффект). Кроме того, во многих исследованиях доказаны сердечно-сосудистая безопасность, нефропротекция Диабетона МВ. Данный препарат ассоциируется с низким риском гипогликемий и нейтральным влиянием на массу тела. ☺

Литература

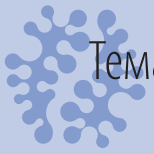
1. Мкртумян А.М. Диабетон МВ – общепризнанный высокоэффективный и безопасный препарат сульфонилмочевины для моно- и комбинированной терапии с метформином // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 12. Спецвыпуск. Сахарный диабет. С. 16–21.

2. Singh A.K., Singh R. Is gliclazide a sulfonylurea with difference? A review in 2016 // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2016. Vol. 9. № 6. P. 839–851.
3. Sola D., Rossi L., Schianca G.P. et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice // Arch. Med. Sci. 2015. Vol. 11. № 4. P. 840–848.
4. Nokhodchi A., Raja S., Patel P., Asare-Addo K. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems // Bioimpacts. 2012. Vol. 2. № 4. P. 175–187.

Эндокринология



5. *Moreton R.C., Collett J.H.* Modified-release peroral dosage forms // *Pharmaceutics: the science of dosage form design* / ed. M.E. Aulton. 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 2007. P. 483–499.
6. *Kim S.J., Zhang H., Khaliulin I. et al.* Activation of glibenclamide-sensitive ATP-sensitive K⁺ channels during β -adrenergically induced metabolic stress produces a substrate for atrial tachyarrhythmia // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012. Vol. 5. № 6. P. 1184–1192.
7. *Sarkar A., Tiwari A., Parminder S. et al.* Pharmacological and pharmaceutical profile of gliclazide: a review // *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 2011. Vol. 1. № 9. P. 11–19.
8. *Abdelmoneim A.S., Hasenbank S.E., Seubert J.M. et al.* Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues: a systematic review // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 2. P. 130–138.
9. *Song D.K., Ashcroft F.M.* Glimpiride block of cloned beta-cell, cardiac and smooth muscle K(ATP) channels // *Br. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 133. № 1. P. 193–199.
10. *Смирнова О.М., Кононенко И.В.* Диабетон МВ в лечении сахарного диабета 2 типа и профилактике его поздних осложнений // *Фарматека.* 2011. № 16 (229). С. 30–36.
11. *Hinke S.A.* Epac2: a molecular target for sulfonylurea-induced insulin release // *Sci. Signal.* 2009. Vol. 2. № 85. P. pe54.
12. *Avogaro A.* Treating diabetes today with gliclazide MR: a matter of numbers // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. Suppl. 1. P. 14–19.
13. *Del Guerra S., Grupillo M., Masini M. et al.* Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007. Vol. 23. № 3. P. 234–238.
14. *O'Brien R.C., Luo M., Balazs N., Mercuri J.* In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide // *J. Diabetes Complications.* 2000. Vol. 14. № 4. P. 201–206.
15. *Fava D., Cassone-Faldetta M., Laurenti O. et al.* Gliclazide improves anti-oxidant status and nitric oxide-mediated vasodilation in type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2002. Vol. 19. № 9. P. 752–757.
16. *Kimura T., Takagi H., Suzuma K. et al.* Comparisons between the beneficial effects of different sulphonylurea treatments on ischemia-induced retinal neovascularization // *Free Radic. Biol. Med.* 2007. Vol. 43. № 3. P. 454–461.
17. *Schernthaner G.* Gliclazide modified release: A critical review of pharmacodynamic, metabolic, and vasoprotective effects // *Metabolism.* 2003. Vol. 52. № 8. Suppl. 1. P. 29–34.
18. *Food and Drug Administration.* Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, 2008 // www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf (дата обращения 21.02.2019).
19. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
20. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
21. *Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
22. *Vaccaro O., Masulli M., Nicolucci A. et al.* Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA IT): a randomised, multicentre trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5. № 11. P. 887–897.
23. *ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S.N. et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
24. *Zoungas S., Chalmers J., Neal B. et al.* Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 15. P. 1392–1406.
25. *Wong M.G., Perkovic V., Chalmers J. et al.* Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. № 5. P. 694–700.
26. *Gaede P., Vedel P., Parving H.H., Pedersen O.* Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study // *Lancet.* 1999. Vol. 353. № 9153. P. 617–622.
27. *Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 5. P. 383–393.
28. *Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 6. P. 580–591.
29. *Simpson S.H., Lee J., Choi S. et al.* Mortality risk among sulphonylureas: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol. 3. № 1. P. 43–51.
30. *Pop L.M., Lingvay I.* The infamous, famous sulphonylureas and cardiovascular safety: much ado about nothing? // *Curr. Diab. Rep.* 2017. Vol. 17. № 12. P. 124.
31. *Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 23. P. 2427–2443.
32. *Nichols G.A., Gomez-Camirero A.* Weight changes following the initiation of new anti-hyperglycaemic therapies // *Diabetes Obes. Metab.* 2007. Vol. 9. № 1. P. 96–102.
33. *Turner R., Cull C., Holman R.* United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic con-



- trol on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. 1996. Vol. 124. № 1. Pt. 2. P. 136–145.
34. Zhang Y., Hong J., Chi J. et al. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas – a meta-analysis from randomized clinical trials // Diabetes Metab. Res. Rev. 2014. Vol. 30. № 3. P. 241–256.
 35. Chen K., Kang D., Yu M. et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of long-term randomized controlled trials // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20. № 4. P. 1029–1033.
 36. Colagiuri S., Matthews D., Leiter L.A. et al. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: a comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents // Diabetes Res. Clin. Pract. 2018. Vol. 143. P. 1–14.
 37. Esposito K., Chiodini P., Maiorino M.I. et al. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials // BMJ Open. 2014. Vol. 4. № 6. P. e005442.
 38. Nathan D.M., Buse J.B., Kahn S.E. et al. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE) // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 8. P. 2254–2261.
 39. Ridderstrale M., Andersen K.R., Zeller C. et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2. № 9. P. 691–700.
 40. Del Prato S., Nauck M., Duran-Garcia S. et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17. № 6. P. 581–590.
 41. Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H. et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9681. P. 2125–2135.
 42. Ioannidis I. Diabetes treatment in patients with renal disease: is the landscape clear enough? // World J. Diabetes. 2014. Vol. 5. № 5. P. 651–658.
 43. Scherthaner G., Grimaldi A., Di M.U. et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // Eur. J. Clin. Invest. 2004. Vol. 34. № 8. P. 535–542.
 44. Bailey R.A., Wang Y., Zhu V., Rupnow M.F. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging // BMC Res. Notes. 2014. Vol. 2. № 7. P. 415.
 45. Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 4. № 6. P. 1121–1127.
 46. Scheen A.J. Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2013. Vol. 9. № 5. P. 529–550.
 47. Scheen A.J. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes // Clin. Pharmacokinet. 2015. Vol. 54. № 1. P. 1–21.
 48. Tessier D., Dawson K., Tetrault J.P. et al. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly // Diabet. Med. 1994. Vol. 11. № 10. P. 974–980.
 49. Государственный реестр лекарственных средств // grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 21.02.2019).
 50. Инструкция по медицинскому применению препарата Диабетон МВ // grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c7ca665a-12a9-44d6-a6f5-672069650494&t= (дата обращения 23.02.2019).

'Road Map' of the Drug Diabeton MR

A.M. Mkrtumyan, DM, PhD, Prof.^{1,2}, A.S. Dukhanin, DM, PhD, Prof.³

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

² A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

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

Discussed the features of Diabeton MR – from the active molecule to the therapeutic properties. Within the framework of pharmaceutical and pharmacokinetic analysis, the structure of the gliclazide molecule and the new form of the tablet – divisible, pharmacodynamical – the mechanism of insulin secretion regulation of by beta cells, pleiotropic effects are provided.

Nowadays it is established that Diabeton MR in addition to hypoglycemic therapy has dose-dependent neutralizing effect on free radicals. Neutralization of free radicals prevents denaturation of proteins and lipids. As a result, it prevents the development of cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus type 2.

Key words: sulfonylurea preparations, Gliclazide, pleiotropic effects, SUR-1, rational pharmacotherapy, diabetes mellitus type 2

11-13 СЕНТЯБРЯ 2019

МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75



РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

5 ЛЕТ ЕДИНСТВА ЛАБОРАТОРНОГО СООБЩЕСТВА РОССИИ

- **9000 СЛУШАТЕЛЕЙ**
- **450 ДОКЛАДЧИКОВ** российских и иностранных
- **160 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ** – ведущих российских и зарубежных производителей и поставщиков лабораторного оборудования и расходных материалов
- **120 МЕРОПРИЯТИЙ** – научные секции, панельные дискуссии, круглые столы, мастер-классы, сателлитные симпозиумы, интерактивные семинары, менторские сессии

ПЛЕНАРНАЯ ЛЕКЦИЯ

- Ключевые вызовы и направления развития системы здравоохранения России

ТРАДИЦИОННЫЕ ФОРУМЫ

- Персонализированная медицина
- Клиническая хромато-масс-спектрометрия
- Молекулярная диагностика
- Клиническая цитология
- Клиническая гемостазиология
- Форум по обращению медицинских изделий
- Экономика и организация лабораторной службы

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ

- По онкологии, кардиологии, эндокринологии, инфекционным заболеваниям и другим дисциплинам

НОВЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Лабораторная диагностика нарушения функций ЦНС
- Проблемы метаболического синдрома
- Лабораторная диагностика в педиатрии



V МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»

- Постерная зона
- Галерея art lab – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)
- Фотовыставка «Лабораторный город и его жители»
- Музыка и искусство



СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

- День СНГ
- Премия в области лабораторной медицины им. В.В. Миньшикова



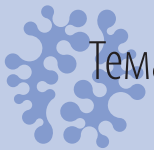
Реклама

ОРГКОМИТЕТ:
АССОЦИАЦИЯ «ФЛМ»



+7 (499) 348-21-06
congress@fedlab.ru
www.congress.fedlab.ru





Терапевтические возможности альфа-липоевой кислоты

Е.А. Пигарова, к.м.н., А.А. Петрушкина, Е.В. Морозова

Адрес для переписки: Александра Александровна Петрушкина, a.petrushkina@yandex.ru

Для цитирования: Пигарова Е.А., Петрушкина А.А., Морозова Е.В. Терапевтические возможности альфа-липоевой кислоты // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 40–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-12-40-45

На протяжении последних десятилетий большое внимание уделено антиоксидантным свойствам эндогенно синтезируемого вещества – альфа-липоевой кислоты (АЛК). АЛК содержит две тиоловые группы, которые могут быть окислены или восстановлены. Со своей восстановленной формой (дигидролипоевой кислотой) АЛК образует окислительно-восстановительную пару.

Прямое антиоксидантное действие АЛК реализуется за счет способности вступать в реакцию с активными формами кислорода и прерывать перекисное окисление липидов. В ряде работ доказана ее непрямая антиоксидантная активность. Установлено, что АЛК может хелатировать металлы с переходной валентностью. Кроме того, она является кофактором важнейших ферментных комплексов, локализованных в митохондриях.

Демонстрируемые АЛК свойства являются уникальными. Поэтому ее можно рассматривать в качестве потенциально высокоэффективного терапевтического агента при ряде патологических состояний, сопряженных с оксидативным повреждением.

Согласно результатам экспериментальных исследований, эффекты, оказываемые АЛК, могут быть значимы для профилактики и лечения сахарного диабета. В клинических исследованиях подтверждена ее эффективность при лечении симптоматической диабетической нейропатии. На сегодняшний день АЛК является единственным патогенетическим методом лечения этого тяжелого осложнения сахарного диабета.

В настоящее время изучается возможность использования АЛК при заболеваниях, поражающих сердечно-сосудистую систему, а также при психических и неврологических расстройствах, ее влияние на канцерогенез.

Ключевые слова: альфа-липоевая кислота, антиоксидант, активные формы кислорода, диабетическая нейропатия, метаболический синдром, канцерогенез

Введение

Побочным продуктом метаболизма кислорода у аэробных организмов являются активные формы кислорода. Известно, что накопление повреждений, вызванных активными формами кислорода, связано с запуском процессов старения. Кроме того, эндотелиальная дисфункция, с которой ассоциируются такие заболевания, как артериальная гипертензия, атеросклероз, гиперлипидемия и сахарный диабет, также может быть опосредована активными формами кислорода.

Необходимо отметить, что в клинических исследованиях роль витаминов, обладающих антиоксидантными свойствами (А, С и Е), в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний не подтверждена. Поэтому особое внимание уделяется биологическим эффектам альфа-липоевой кислоты (АЛК). Альфа-липоевая кислота синтезируется клетками организма и является эндогенным антиоксидантом.

Биохимические характеристики

Альфа-липоевая кислота (1,2-дителиолан-3-пентановая кислота) содержит две тиоловые группы, которые могут быть окислены или восстановлены. Со своей восстановленной формой – дигидролипоевой кислотой (ДГЛК) она образует окислительно-восстановительную пару. В молекуле АЛК присутствует асимметрический атом углерода. Этим обусловлено наличие двух энан-



тиомеров – R и S. В природе АЛК встречается в небольшом количестве в виде R-энантиомера, связанного со специфическими остатками лизина (липоиллизин). В растениях наибольшее его содержание отмечается в шпинате, брокколи и томате. У животных и человека липоиллизин накапливается преимущественно в почках, сердце и печени. Синтетическая АЛК является рацематом, при этом R- и S-энантиомеры различаются по выраженности эффектов.

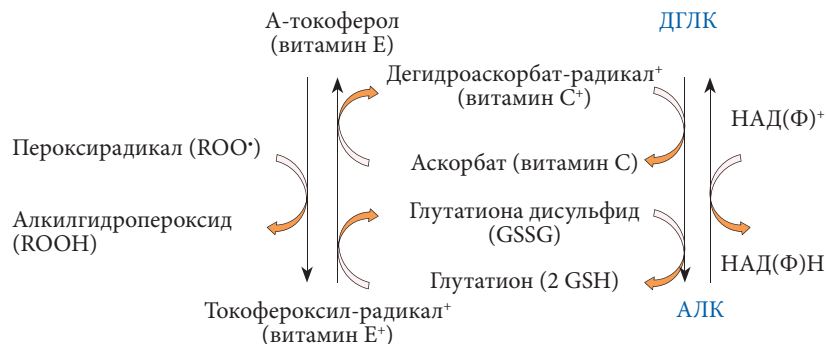
Антиоксидантные свойства вещества принято оценивать по специфичности захвата свободных радикалов, хелатирующей активности в отношении металлов, взаимодействию с другими антиоксидантами, концентрации во внутри- и внеклеточной жидкости, взаимодействию с участвующими в антиоксидантной защите протеинами.

В ранних работах отмечена способность АЛК поглощать гидроксильные радикалы, хлорноватистую кислоту и синглетный кислород. Кроме того, доказано, что АЛК может вступать во взаимодействие с пероксинитритом – высокореактивной формой свободного радикала, образующейся при взаимодействии оксида азота с супероксидным анионом и, как предполагается, опосредующей большую часть цитотоксических эффектов оксида азота. Однако, по некоторым данным, скорость реакции между АЛК и пероксинитритом недостаточна для того, чтобы быть значимой в условиях *in vivo*.

Важно отметить, что АЛК обладает не только гидрофильными, но и гидрофобными свойствами. Как следствие, она может функционировать и в клеточной мембране, и в цитоплазме. Это является уникальной характеристикой антиоксиданта.

Кроме того, альфа-липовая кислота способна проникать через гематоэнцефалический барьер.

Пара АЛК и ДГЛК обладает высоким окислительно-восстановительным потенциалом (320 мВ), уступая лишь паре восстановленного и окисленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАД(Ф)Н/НАД(Ф)⁺). Для сравнения – окислительно-восстановительный потенциал пары «глутатион/



Влияние АЛК на эффективность цикла витамина С и активацию цикла витамина Е

глутатиондисульфид» составляет 240 мВ. Это основной эндогенный внутриклеточный антиоксидант, непосредственно участвующий в нейтрализации свободных радикалов и активных форм кислорода, а также в сохранении других эндогенных антиоксидантов, таких как восстановленные формы витаминов С и Е.

Считается, что указанная пара может регенерировать другие антиоксидантные системы, в частности глутатион из глутатиондисульфида, восстановленный витамин С из дегидроаскорбиновой кислоты. Опосредованно – витамин Е из окисленной формы (рисунок) [1].

Альфа-липовая кислота демонстрирует не только прямую, но и непрямую антиоксидантную активность. Так, помимо способности вступать в реакцию с активными формами кислорода и прерывать перекисное окисление липидов она может хелатировать металлы с переходной валентностью. Речь, в частности, идет об образовании стабильных комплексов с Mg^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} и Zn^{2+} . Известно, что данные металлы могут принимать участие в образовании свободных радикалов при ряде патологических состояний.

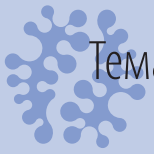
Рассматриваемое вещество является кофактором важнейших ферментных комплексов, локализованных в митохондриях: пируватдегидрогеназного (одного из основных ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы и энергообразования), альфа-кетоглутаратдегидрогеназного (компонента митохондриальной антиоксидантной системы и ключевого сенсора окислительно-восстановительного ста-

туса), дегидрогеназы разветвленных альфа-кетокислот.

В связи с получением данных о том, что инсулиновые сигнальные пути чувствительны к окислительно-восстановительному статусу, был проведен ряд исследований о влиянии АЛК на нарушение физиологического действия инсулина. Установлено, что АЛК увеличивает захват глюкозы в инсулинзависимой и -независимой мышечной ткани за счет представления транспортеров глюкозы 4 на плазматическую мембрану и тирозинового фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора 1, а также самого рецептора инсулина. Поэтому считается, что АЛК может обладать инсулиномиметическими свойствами. Доказано также, что АЛК снижает инсулинорезистентность периферических тканей при сахарном диабете 2 типа. Кроме того, альфа-липовая кислота индуцирует экспрессию гем-оксигеназы 1 – цитопротективного белка, обладающего противовоспалительными и кардиопротективными эффектами. Таким образом, в отличие от других естественных антиоксидантов АЛК соответствует большинству критериев, введенных для их оценки. Поэтому потенциально ее можно рассматривать в качестве высокоэффективного терапевтического агента для ряда патологических состояний, сопряженных с оксидативным повреждением [1–3].

Терапевтические свойства

Общим патогенетическим звеном для большинства сердечно-сосудистых заболеваний считается гиперпродукция активных форм



кислорода. Она ассоциируется с хроническим воспалением и эндотелиальной дисфункцией. Последняя в свою очередь вызывает продукцию провоспалительных молекул.

К настоящему моменту времени проведено значительное количество исследований, составляющих доказательную базу в отношении влияния пероральной терапии препаратами АЛК на течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Положительные эффекты АЛК продемонстрированы как в экспериментальных исследованиях на животных моделях сахарного диабета, так и в клинических исследованиях в отношении терапии осложнений сахарного диабета. Наибольшая эффективность отмечена при лечении симптоматической диабетической нейропатии.

Терапевтический эффект АЛК при диабетической нейропатии оценивался в ряде рандомизированных клинических исследований, вошедших в несколько метаанализов. Метаанализ четырех рандомизированных клинических исследований (ALADIN I и III, SYDNEY, NATHAN 2) включал наибольшее количество пациентов с сахарным диабетом – 1258. Для снижения симптомов нейропатии все они получали АЛК. На основании полученных результатов сделано заключение, что трехнедельный курс в/в терапии препаратами АЛК в дозе 600 мг/сут клинически значимо снижал симптомы диабетической нейропатии. Кроме того, наблюдалось уменьшение выраженности неврологического дефицита. Авторы работы предположили, что препарат может влиять на процессы, лежащие в основе ее развития [4]. Аналогичный вывод был сделан по результатам другого метаанализа, включившего пять рандомизированных клинических исследований [5]. Общее количество пациентов – 1160. Эффективность кратковременного (две – четыре недели) курса в/в терапии АЛК подтвердили результаты еще одного метаанализа 15 рандомизированных клинических исследований с участием 1058 пациентов [6]. Необходимо отметить, что вошедшие в него исследования были более низкого качества.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что улучшение симптомов нейропатии на фоне перорального приема АЛК не было клинически значимым. Однако такая терапия в течение четырех – семи месяцев способствовала снижению неврологического дефицита и клинических проявлений кардинальной формы автономной нейропатии [7]. Среди преимуществ применения АЛК при диабетической нейропатии следует указать на лучшую переносимость, более быстрое начало действия, а также уменьшение выраженности болевого синдрома, неврологического дефицита (парестезий, онемения), сенсорного дефицита, мышечной слабости.

В то же время на сегодняшний день остаются некоторые вопросы, связанные с эффективностью применения АЛК при диабетической нейропатии. В частности, влияет ли на такую степень гликемического контроля, тяжесть диабетической нейропатии? Остается также открытым вопрос о связи снижения факторов окислительного стресса с улучшением неврологической функции. При положительном ответе позиции АЛК в качестве единственного на сегодняшний день патогенетического препарата при диабетической нейропатии могут утвердиться [8].

В ряде исследований оценивались потенциальные терапевтические возможности АЛК. Согласно результатам метаанализов, препарат значимо снижал гликемию натощак, уровень инсулина, значения индекса оценки гомеостатической модели (Homeostatic Model Assessment – HOMA), гликированного гемоглобина и липопротеинов низкой плотности у пациентов с метаболическими нарушениями [9], статистически значимо – массу тела и индекс массы тела (но не окружности талии) у лиц с ожирением [10, 11]. Кроме того, он положительно влиял на показатели липидного профиля у взрослых, в частности снижался уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [12], способствовал уменьшению уровня провоспалительных медиаторов (фактора некроза опухоли α , С-реактивного белка) [13].

Влияние терапии АЛК на показатели артериального давления не доказано [14].

Особый интерес представляют возможности АЛК в терапии психических заболеваний, в частности шизофрении. Согласно полученным данным, принципиальное значение имеет доза АЛК. Полагают, что низкие дозы (100 мг/сут) более эффективны в отношении уменьшения выраженности симптоматики, высокие дозы (600–1200 мг/сут) – нивелирования побочных эффектов нейролептиков. К таковым относятся увеличение массы тела, уровня холестерина, экстрапирамидальные симптомы.

Использованию АЛК в терапии биполярного расстройства посвящено только одно исследование. Его результаты оказались отрицательными. Основными ограничениями этих исследований стали малое число пациентов, недостаток рандомизированных клинических исследований, большая разница в используемых дозах.

В большинстве исследований, посвященных лечению неврологических заболеваний, использовались комбинированные препараты АЛК с омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами или другими антиоксидантами, что затрудняет интерпретацию результатов.

В небольшом количестве работ получены оптимистичные результаты в отношении применения АЛК при инсульте, энцефалопатии, рассеянном склерозе, травматическом повреждении мозга, митохондриальных заболеваниях и мигрени [15].

Кроме того, работы, выполненные как в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo*, показали, что АЛК способна препятствовать инициации и развитию канцерогенеза, в связи с чем сделано предположение о наличии у нее онкопревентивного потенциала [16].

Имеются весомые доказательства того, что солидные опухоли могут обладать двухкомпарментным метаболизмом: стромальные клетки опухоли (в особенности фибробласты) подвергают глюкозу гликолизу и выделяют лактат, который захватывается эпителиальными клетка-

Всё в наших руках!

ЭСПА-ЛИПОН®

тиоктовая кислота

✓ Доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической¹

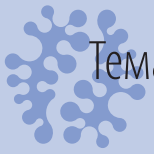
✓ Раствор в виде этилендиаминовой соли альфа-липоевой кислоты имеет доказанный эффект при клиническом применении²



- Естественный эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы)
- Гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие
- Улучшает трофику нейронов

1. Ziegler D, Novak H, Kempner P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004; 21:114-21 Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial, Diabetes Care, 206 nov;29(11):2365-70

2. Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии М.И. Балаболкин, Э.Р. Хасанова, А.М. Мкртумян, В.М. Креминская, "Клиническая фармакология и терапия", 1998, т.7, №2



ми карциномы и используется ими в окислительном митохондриальном метаболизме. Последний необходим как для выработки энергии (катаболизма), так и для производства структурных элементов, используемых для синтеза макромолекул (анаболизма). Более того, считают, что в солидной опухоли в условиях плохой васкуляризации и хронического роста регуляция митохондриального метаболизма может отличаться от такового в нормальных клетках. В связи с этим АЛК, являющаяся коферментом ключевых метаболических ферментов митохондрий, может стать новой точкой приложения для воздействия на опухоль.

Скорее всего, АЛК органического происхождения в реалистичных терапевтических дозах малоэффективна в отношении указанных процессов, предположительно вследствие окислительно-восстановительной активности. Однако успешными могут быть моделируемые аналоги АЛК, в частности СР1-613. Данный аналог АЛК не обладает окислительно-восстановительными свойствами. Кроме того, его молекула является избирательно цитотоксической в отношении большого количества опухолевых клеточных линий при существенно меньших дозах по сравнению с оригинальной молекулой АЛК. В течение первого часа митохондриальный синтез аденозинтрифосфата снижается на 80–90%, что обусловлено воздействием на пируватдегидрогеназу и альфа-кетоглутаратдегидрогеназу [17]. В настоящее время проводятся клинические испытания СР1-613 в терапии целого ряда опухолей.

Клинические наблюдения

Клинический случай 1. Пациент В., 42 года, страдает сахарным диабетом 1 типа в течение 25 лет. Получает интенсифицированную инсулинотерапию аналогами инсулина (инсулин гларгин, инсулин аспарт). Контроль гликемии с помощью системы непрерывного мониторинга глюкозы регулярный (несколько раз в день). На протяжении длительного периода времени дважды в год пациент проходит курс терапии в/в препаратами АЛК (Эспа-Липон®).

У больного диагностированы микрососудистые осложнения сахарного диабета. Пролiferативная диабетическая ретинопатия выявлена 20 лет назад. Тогда же был проведен первый сеанс лазерной коагуляции сетчатки обоих глаз. Повторно процедура выполнялась еще пять раз. Год назад в связи с кровоизлиянием в стекловидное тело правого глаза выполнена витрэктомия. Диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек стадии С3бА3. По данным ультразвуковой доплерографии внечерепных отделов брахиоцефальных артерий, имеются эхографические признаки стенозирующего атеросклероза без формирования гемодинамически значимого стеноза. Пациент также страдает автономной нейропатией. Нераспознавание гликемии – колебание в течение суток от 2 до 26 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина 6,6% – является следствием частых гипогликемических состояний. При осмотре в кабинете диабетической стопы данных, подтверждающих диабетическую полинейропатию, не получено: слева и справа вибрационная чувствительность (головка первой плюсневой кости) семь-восемь баллов, тактильная и температурная чувствительность сохранена. Возможно, именно регулярные курсы терапии АЛК предотвратили развитие дистальной диабетической полинейропатии.

Клинический случай 2. Пациентка Л., 71 год, наблюдается по поводу сахарного диабета 2 типа в течение 23 лет. Четыре года назад диагностирована болезнь Иценко – Кушинга, проведена транссакральная аденомэктомия. В настоящее время отмечается неполная ремиссия заболевания.

По результатам обследования выявлены множественные осложнения сахарного диабета: препролиферативная ретинопатия обоих глаз, макулярный отек с дистрофическими изменениями, дистальная диабетическая полинейропатия, синдром диабетической стопы с раневыми дефектами пяточной области левой стопы и большого пальца левой стопы, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек стадии С3аА2, автономная нейропатия, атония мочевого пузыря.

Шесть лет назад впервые отмечено формирование трофической раны на правой стопе в области латеральной лодыжки размером до 1 см. Длительное время наблюдалась в кабинете диабетической стопы по месту жительства, где проводились перевязки, обработка раневого дефекта. Однако рана долгое время не заживала. Около четырех лет назад достигнута эпителизация дефекта на фоне регулярных перевязок с Бетадином, обработки раны Мирамистином, пероральной терапии АЛК (препарат Эспа-Липон®) 600 мг/сут в течение одного месяца. Около двух лет назад пациентка отметила повторное появление раны. Самостоятельно обрабатывала рану Мирамистином, прикладывала гепариновую мазь – без эффекта.

При осмотре в кабинете диабетической стопы кожа стоп сухая, теплая на ощупь, варикозное расширение вен нижних конечностей, в пяточной области правой стопы на коже трещина, повязка с раствором Бетадина, на подошвенной поверхности большого пальца левой стопы после удаления гиперкератоза раневой дефект первой степени по классификации Вагнера, повязка с раствором Бетадина.

Слева и справа вибрационная чувствительность (головка первой плюсневой кости) один-два балла, тактильная и температурная чувствительность снижена, магистральный кровоток артерий стоп *tibialis posterior, dorsalis pedis* изменен.

Рекомендовано: эластическая компрессия вен нижних конечностей, соблюдение правил ухода за ногами, использование кремов с высоким содержанием мочевины, прием антиагрегантной и гипополипидемической терапии, контроль гликемии, ежедневные перевязки с раствором Бетадина до полной эпителизации ран, в качестве патогенетической терапии диабетической полинейропатии АЛК.

Заключение

В настоящий момент времени АЛК не только сохраняет позиции препарата для лечения диабетической нейропатии, но и рассматривается в качестве потенциальной терапевтической опции при других заболеваниях. ☼



Литература

- Ghibu S., Richard C., Vergely C. et al. Antioxidant properties of an endogenous thiol: Alpha-lipoic acid, useful in the prevention of cardiovascular diseases // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2009. Vol. 54. № 5. P. 391–398.
- Rochette L., Ghibu S., Muresan A., Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2015. Vol. 93. № 12. P. 1021–1027.
- Tibullo D., Li Volti G., Giallongo C. et al. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential // Inflamm. Res. 2017. Vol. 66. № 11. P. 947–959.
- Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
- McIllduff C.E., Rutkove S.B. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy // Ther. Clin. Risk Manag. 2011. Vol. 7. P. 377–385.
- Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy // Eur. J. Endocrinol. 2012. Vol. 167. № 4. P. 465–471.
- Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review // Treat. Endocrinol. 2004. Vol. 3. № 3. P. 173–189.
- Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy // Expert Opin. Pharmacother. 2014. Vol. 15. № 18. P. 2721–2731.
- Akbari M., Ostadmohammadi V., Lankaraniet K.B. et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on glucose control and lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Metabolism. 2018. Vol. 87. P. 56–69.
- Kucukgoncu S., Zhou E., Lukas K.B., Tek C. Alpha-lipoic acid (ALA) as a supplementation for weight loss: results from a meta-analysis of randomized controlled trials // Obes. Rev. 2017. Vol. 18. № 5. P. 594–601.
- Namazi N., Larijani B., Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // Clin. Nutr. 2018. Vol. 37. № 2. P. 419–428.
- Mousavi S.M., Shab-Bidar S., Kord-Varkaneh H. et al. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // Nutrition. 2019. Vol. 59. P. 121–130.
- Haghighatdoost F., Hariri M. The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials // Eur. J. Pharmacol. 2019. Vol. 849. № 2. P. 115–123.
- Mohammadi V., Dehghani S., Askari G. Does alpha-lipoic acid supplement regulate blood pressure? A systematic review of randomized, double-blind placebo-controlled clinical trials // Int. J. Prev. Med. 2017. Vol. 8. P. 1–5.
- De Sousa C.N.S., da Silva Leite C.M.G., da Silva Medeiros I. et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of psychiatric and neurological disorders: a systematic review // Metab. Brain Dis. 2019. Vol. 34. № 1. P. 39–52.
- Moon H.S. Chemopreventive effects of alpha lipoic acid on obesity-related cancers // Ann. Nutr. Metab. 2016. Vol. 68. № 2. P. 137–144.
- Bingham P.M., Stuart S.D., Zachar Z. Lipoic acid and lipoic acid analogs in cancer metabolism and chemotherapy // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 7. № 6. P. 837–846.

Therapeutic Potential of Alpha-Lipoic Acid

E.A. Pigarova, PhD, A.A. Petrushkina, E.V. Morozova

National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Alexandra Alexandrovna Petrushkina, a.petrushkina@yandex.ru

Over the past decades, much attention has been paid to the antioxidant properties of an endogenously synthesized substance, alpha-lipoic acid (ALA). ALA contains two thiol groups that can be oxidized or reduced; together with its reduced form (dihydrolipoic acid), ALA forms a redox pair. In addition to the ability of ALA to react directly with active forms of oxygen and interrupt lipid peroxidation reactions which has been noted in earlier works, a number of studies have shown indirect antioxidant activity of ALA associated with the ability to chelate metals with a transition valence. In addition, ALA is a cofactor of the most important enzyme complexes localized in mitochondria. The characteristics demonstrated by ALA are unique among natural antioxidants, and therefore it can be regarded as a potentially highly effective therapeutic agent in a number of pathological conditions associated with oxidative damage. It has been demonstrated in experimental conditions that ALA has a number of beneficial effects in both prevention and treatment of diabetes. Clinical studies have confirmed the effectiveness of treating symptomatic diabetic neuropathy with a very high level of evidence. In addition, ALA is currently the only pathogenetic treatment method of this severe complication of diabetes, and also has a number of significant advantages over other therapeutic options in terms of practical use. Besides this classic use of ALA, there are ongoing studies that address the possibility of using ALA in other diseases affecting the cardiovascular system, as well as in psychiatric and neurological disorders, its role in carcinogenesis and new therapeutic targets of cancer.

Key words: alpha lipoic acid, antioxidant, reactive oxygen species, diabetic neuropathy, metabolic syndrome, carcinogenesis

Эндокринология



¹ Дагестанский
государственный
медицинский
университет

² Городская клиническая
больница № 1,
Махачкала

³ Научный медицинский
исследовательский
центр эндокринологии

⁴ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

⁵ Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Клинико-гормональные особенности синдрома поликистозных яичников при патологии щитовидной железы

Е.А. Азизова^{1, 2}, Е.Н. Андреева, д.м.н., проф.³, А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{4, 5}

Адрес для переписки: Екатерина Абдулазизовна Азизова, katrin_1101@mail.ru

Для цитирования: Азизова Е.А., Андреева Е.Н., Мкртумян А.М. Клинико-гормональные особенности синдрома поликистозных яичников при патологии щитовидной железы // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 46–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-12-46-51

Изучение связи между развитием бесплодия и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) по-прежнему сохраняет актуальность. Считается, что данный синдром является причиной более половины случаев эндокринного бесплодия. Не менее важная проблема – разработка схемы персонализированной терапии с учетом сопутствующей патологии. В статье проанализирован гормональный, метаболический и репродуктивный статус пациенток с СПКЯ и сопутствующей тиреоидной патологией (гипотиреозом, диффузным зобом).

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, диффузный зоб, бесплодие, метаболический синдром

В настоящее время в связи с возрастанием потребления различных химических веществ, многие из которых являются эндокринными дизрапторами, то есть обладают гормоноподобным действием, увеличивается распространенность эндокринных нарушений [1].

К наиболее часто встречающейся эндокринопатии у женщин репродуктивного возраста относится синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Частота его встречаемости варьируется от 8 до 13% в зависимости от популяции и используемых критериев диагностики. В то же время считается, что у 70% женщин диагноз остается неустановленным.

В последние годы появились данные о связи СПКЯ с тиреоидной

патологией. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы отмечаются у 4% женщин. При высоких титрах антител к ткани щитовидной железы их распространенность повышается до 15% [2, 3]. Известно, что антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антитела к тиреоглобулину являются фундаментальными маркерами аутоиммунных процессов щитовидной железы.

Нарушение метаболизма половых гормонов, менструального цикла и бесплодие могут быть вызваны как тиреоидной патологией, так и аутоиммунными процессами [4–8].

Сочетание овариальной гиперандрогении с патологией щитовидной железы может приводить к ухудшению репродуктивного здоровья и снижению фертильности.

Материал и методы

Обследованы 154 пациентки с СПКЯ в возрасте от 18 до 40 лет. Их рандомизировали на три группы в зависимости от наличия/отсутствия тиреоидной патологии. Первую группу составили женщины без сопутствующей патологии щитовидной железы, вторую – с диффузным эутиреоидным зобом (ДЭЗ), третью – с гипотиреозом (рис. 1).

Для диагностики СПКЯ использовали как традиционные методы, так и специальные. В частности, определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т4), свободного трийодтиронина (св. Т3), АТ-ТПО, антител к рецептору ТТГ, проводили ультразвуковое исследование щитовидной железы. У женщин с бесплодием состояние репродуктивной системы оценивали с учетом выявленной патологии щитовидной железы.

Полученные данные обрабатывали с использованием пакета программ SPSS 15. Для их описания применяли методы дескриптивной статистики. При сравнении результатов между группами использовали t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна – Уитни. Значимость влияния разных патологий на характер основного заболевания определяли с помощью дисперсионного анализа ANOVA.



При сравнении патологий применяли критерий Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Чаще всего пациентки жаловались на нарушение менструального цикла, избыточный рост волос, бесплодие, гиперандрогению, дермопатию, ожирение (табл. 1). Женщины с гипотиреозом также указывали на сонливость ($n = 26$), снижение памяти ($n = 31$), запоры ($n = 16$), сухость кожных покровов ($n = 33$). Установлено, что гиперандрогения может проявляться в виде дермопатий – акне или гирсутизма. Анализ данных литературы свидетельствует, что частота встречаемости акне у пациенток с СПКЯ в три раза выше, чем у женщин в отсутствие указанной патологии, – от 10 до 34% случаев. Высыпания локализуются преимущественно на лице, груди и спине [9]. Распространенность гирсутизма в рассматриваемой популяции достигает 70% [10]. Избыточный рост волос часто становится причиной снижения качества жизни, раздражительности, повышенной возбудимости, депрессивных расстройств.

Акне выявлено у 18,2% пациенток, включенных в исследование, гирсутизм – у 44%. При этом статистически значимо чаще избыточный рост волос отмечали в третьей группе.

Полученные нами данные согласуются с данными других авторов. Среди участниц исследования 69,5% жили в городе, 30,5% – в районах. 49,4% пациенток охарактеризовали свои социально-бытовые условия как удовлетворительные, 30,5% – как хорошие, 20,1% – как неудовлетворительные (туалетная комната во дворе, централизованное водоснабжение и отопление отсутствуют). Кроме того, последние имели низкий достаток.

У пациенток с СПКЯ и ДЭЗ отмечаласьотягощенная наследственность в отношении эндокринопатий по материнской линии ($p < 0,05$) (табл. 2). У них же статистически значимо чаще фиксировали нарушение менструаль-

ного цикла и эндокринопатии. Необходимо отметить, что вторая и третья группы не различались по частоте заболеваний щитовидной железы. Статистически значимой разницы между группами в отношении семейного анамнеза по ожирению не обнаружено. Полученные результаты свидетельствуют в пользу генетической этиологии синдрома и его ассоциации с аутоиммунными процессами.

Менархе у обследованных женщин приходилось на возраст от 11 до 18 лет. В 36,4% случаев оно наступало в 13–14 лет. В отношении дан-

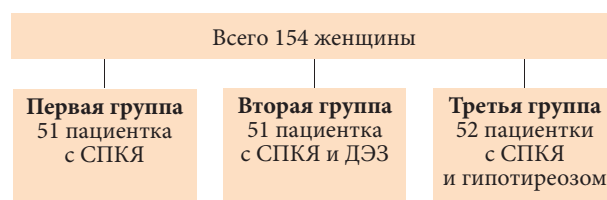


Рис. 1. Распределение обследованных женщин по группам

ного показателя значимой статистической разницы между группами не получено. В то же время в первой группе наступление менархе отмечалось чуть позже – в $14,7 \pm 1,2$ года. Доля таких пациенток составила 37,5% ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 1. Жалобы, предъявляемые пациентками разных групп, и частота их встречаемости, n (%)

Жалоба	Группа			Общее количество случаев	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{1-2}
	1	2	3				
Нарушение менструального цикла	33 (27,0)	40 (32,8)	49 (40,2)	122 (79,2)	0,020	0,0001	0,126
Гирсутизм	14 (20,6)	21 (30,9)	33 (48,5)	68 (44,4)	0,031	0,0001	0,126
Акне	6 (11,8)	8 (28,6)	14 (50,0)	28 (18,2)	0,182	0,053	0,540
Бесплодие	34 (45,3)	22 (29,3)	19 (25,3)	75 (48,7)	0,445	0,002	0,023
Увеличение массы тела	4 (13,3)	14 (46,7)	12 (40,0)	30 (19,5)	0,570	0,034	0,008

Таблица 2. Данные семейного анамнеза участниц исследования, абс.

Заболевания	Группа		
	1	2	3
Эндокринные заболевания:			
▪ у матери	14	24	11
▪ у отца	2	3	6
Ожирение	14	16	10
Нарушение менструального цикла у матери или сестер	16	10	6
Эндокринные заболевания у сестер и братьев	2	7	2
Аллергические заболевания	4	6	6
Гирсутизм	14	10	12
Артериальная гипертензия	13	0	8
Злокачественные новообразования по первой и второй степени родства	3	2	3
Первичное бесплодие	10	5	6
Сахарный диабет	8	4	10
Заболевания щитовидной железы:			
▪ ДЭЗ	2	7	12
▪ узловой зоб	2	5	8
▪ гипотиреоз	0	2	3

Таблица 3. Возраст наступления менархе у участниц исследования, n (%)

Возраст наступления менархе	Группа			Всего
	1	2	3	
11–13 лет	6 (11,8)	15 (29,4)	10 (19,2)	31 (20,1)
13–14 лет	17 (33,3)	19 (37,3)	20 (38,5)	56 (36,4)
14–15 лет	19 (37,5)	12 (23,5)	14 (26,9)	45 (29,2)
После 15 лет	9 (17,6)	5 (9,8)	8 (15,4)	22 (14,3)



В отношении жалоб на увеличение массы тела статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p \leq 0,05$). Наиболее часто таковое наблюдалось у пациенток с СПКЯ и ДЭЗ.

У 40% обследованных женщин лишняя масса тела отмечалась с детства. 60% пациенток указали на увеличение массы тела с возрастом. В первой группе индекс массы тела в среднем составил

$28,90 \pm 0,70 \text{ кг/м}^2$ при максимальном значении $40,00 \text{ кг/м}^2$, во второй – $28,00 \pm 0,02 \text{ кг/м}^2$ при максимальном значении $41,00 \text{ кг/м}^2$, в третьей – $30,20 \pm 0,10 \text{ кг/м}^2$ при максимальном значении $38,60 \text{ кг/м}^2$. Частота встречаемости нормальной и избыточной массы тела, а также ожирения представлена в табл. 4.

При выяснении характера питания установлено, что 81 женщина питалась сбалансированно, 73 – высококалорийными продуктами. В рационе последних отмечался избыток жареных и острых блюд, продуктов, содержащих легкоусвояемые углеводы [11–13]. Таких пациенток было больше во второй группе (рис. 2).

Данные литературы свидетельствуют о положительной корреляции между ожирением и уровнями ТТГ и Т3 у эутиреоидных пациентов. Это указывает на связь избыточной массы тела, функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, активности дейодиназы и хронического воспаления при аутоиммунных процессах и объясняет прибавку массы тела у пациенток с сочетанной патологией [14].

Важно отметить, что продолжающееся увеличение массы тела могло быть обусловлено особенностями питания.

Результаты проведенного нами дисперсионного анализа подтвердили наличие связи между характером питания и степенью ожирения, индексом массы тела и массой тела. Несмотря на молодой возраст пациенток, среди сопутствующей соматической патологии наиболее часто обнаруживали заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. При этом их распространенность во второй группе была выше, чем в первой и третьей группах ($p \leq 0,05$).

Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по характеру электрокардиограммы, жалобам, динамике пульса и артериального давления.

На сердцебиение жаловались 20% участниц исследования, боль в об-

Таблица 4. Частота встречаемости нормальной и избыточной массы тела, а также ожирения у обследованных женщин, n (%)

Ожирение/масса тела	Группа		
	1	2	3
Ожирение первой степени	6 (11,8)	5 (9,8)	10 (19,2)
Ожирение второй степени	0	5 (9,8)	4 (7,7)
Ожирение третьей степени	2 (3,9)	2 (3,9)	0
Избыточная масса тела	9 (17,6)	13 (25,5)	10 (19,2)
Нормальная масса тела	34 (66,7)	26 (51,0)	28 (53,8)

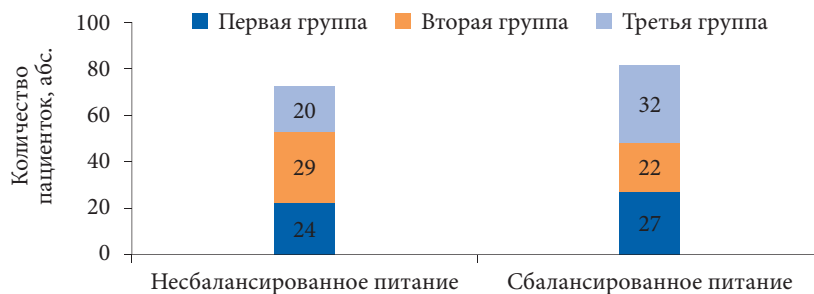


Рис. 2. Характер питания в разных группах

Таблица 5. Частота экстрагенитальной патологии у обследованных женщин, n (%)

Ожирение/масса тела	Группа		
	1	2	3
Анемия	16 (31,0)	26 (50,9)	23 (44,0)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	23 (45,0)	35 (68,0)	23 (45,0)
Артериальная гипертензия	5 (9,8)	9 (17,6)	8 (15,4)
Артериальная гипотензия	5 (9,8)	6 (11,7)	4 (7,7)
Порок сердца	2 (3,9)	5 (9,8)	3 (5,7)
Вегетососудистые заболевания	8 (15,4)	12 (23,5)	6 (11,7)
Заболевания органов дыхания	16 (31,0)	23 (45,0)	22 (42,0)
Хронический бронхит	6 (11,7)	11 (21,0)	9 (17,0)
Бронхиальная астма	3 (5,9)	3 (5,9)	5 (9,8)
Пневмония	6 (11,7)	9 (17,0)	7 (13,5)
Туберкулез	1 (1,9)	0	1 (1,9)
Заболевания мочеполовой системы	21 (41,0)	22 (43,0)	25 (48,0)
Хронический пиелонефрит	6 (11,7)	7 (13,5)	11 (21,0)
Цистит	7 (13,5)	11 (21,0)	8 (15,4)
Гломерулонефрит	5 (9,8)	0	2 (3,9)
Мочекаменная болезнь	3 (5,9)	2 (3,9)	2 (3,9)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	26 (50,9)	33 (64,7)	33 (64,7)
Синдром раздраженного кишечника	15 (29,4)	19 (37,0)	18 (34,6)
Дискинезия желчных путей	7 (13,5)	4 (7,8)	8 (15,4)
Инфекционный гепатит	2 (3,9)	6 (11,7)	7 (13,5)
Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	2 (3,9)	5 (9,8)	3 (5,9)
Аллергические заболевания	12 (23,5)	20 (39,0)	24 (46,0)
Сахарный диабет 1 типа	1 (2,0)	0	0

эндокринология



ласти сердца переходящего характера – 14%, преимущественно пациентки с СПКЯ и гипотиреозом. При аускультации у них выявлены приглушенность сердечных тонов (3,1%), акцент второго тона над аортой и систолический шум в области верхушки (3,9%). Изменения на электрокардиограмме отмечались у 42 (27,3%) женщин: у 11 (21,5%) в первой группе, у 17 (33,3%) во второй, у 14 (26,9%) в третьей группе.

В третьей группе статистически значимо чаще, чем в двух других группах, отмечались заболевания гепатобилиарной системы – синдром раздраженного кишечника, гепатит, дискинезия желчных путей ($p \leq 0,05$).

Анемия чаще встречалась у пациенток с СПКЯ и ДЭЗ ($p \leq 0,05$).

Данные об экстрагенитальной патологии участниц исследования представлены в табл. 5.

Высокую отягощенность соматической патологией можно объяснить как худшим метаболическим профилем, так и активностью аутоиммунных процессов, нарушающих защитные механизмы иммунной системы [15].

Из 154 участниц 106 (69,3%) состояли в браке, 100 (94,3%) из них жили регулярной половой жизнью. У 65 (42,5%) пациенток из 100 было диагностировано первичное бесплодие, у 35 (22,7%) – вторичное. В первой группе первичное бесплодие диагностировано у 17 (26,2%) женщин, во второй – у 22 (33,8%), в третьей группе – у 26 (40%) пациенток. Частота встречаемости вторичного бесплодия во всех группах была практически одинаковой – 13 (37,1%), 11 (31,4%) и 11 (31,4%) случаев соответственно. Первичное бесплодие чаще отмечалось у городских жительниц ($p = 0,006$), вторичное – у живущих в районах ($p = 0,016$).

В первой группе пациенток с беременностями и родами в анамнезе было больше, чем во второй и третьей (табл. 6).

Пациентки первой группы чаще страдали инфекциями, передаваемыми половым путем, и па-

Таблица 6. Количество беременностей и родов у пациенток разных групп, абс.

Репродуктивный анамнез	Группа			Всего
	1	2	3	
Беременность:				
■ от одной до трех	11	8	10	29
■ от трех до шести	4	4	3	11
■ от шести до девяти	1	0	0	1
■ не было	35	39	39	113
Роды:				
■ одни	7	4	7	18
■ двое	5	6	2	13
■ трое	2	0	0	2
■ не было	37	41	43	121
Аборты:				
■ медицинские	4	5	1	10
■ спонтанные	4	2	7	13
Внематочная беременность	2	0	0	2

Таблица 7. Частота сопутствующих гинекологических заболеваний у пациенток разных групп, n (%)

Заболевания/операции	Группа		
	1	2	3
Инфекции, передаваемые половым путем	14 (27,4)	8 (15,6)	7 (13,4)
Эндометриоз	2 (3,9)	4 (7,8)	3 (5,7)
Гиперпластические процессы эндометрия	2 (3,9)	2 (3,9)	3 (5,7)
Миома	2 (3,9)	0	1 (1,9)
Заболевания придатков матки	14 (27,5)	14 (27,5)	16 (30,8)
Патология шейки матки	18 (35,3)	10 (20,0)	10 (20,0)
Кольпит	28 (54,9)	27 (52,9)	25 (49,0)
Гинекологические операции	18 (35,3)	19 (37,3)	15 (28,8)
Первичное бесплодие	17 (33,3)	22 (44,0)	26 (50,0)
Вторичное бесплодие	13 (25,5)	11 (21,6)	11 (21,6)

тологией шейки матки ($p \leq 0,05$) (табл. 7).

Общий акушерский анамнез оказался наиболее благоприятным у женщин с СПКЯ. При сочетанной патологии репродуктивный прогноз более тяжелый [16, 17].

Согласно результатам нашего исследования, для прогноза в отношении репродуктивной функции у пациенток с бесплодием наиболее значимыми являются возраст, социально-бытовой и акушерско-гинекологический анамнез, клинические проявления гиперандрогении (гирсутное число), а также наличие сопутствующей патологии.

Результаты биохимического исследования крови пациенток согласуются с данными других авторов: для больных СПКЯ характерны

метаболические нарушения – дислипидемия и гиперинсулинемия [18, 19].

Анализ гормонального профиля свидетельствует, что самый высокий показатель соотношения «лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон» (ЛГ/ФСГ) был в третьей группе. Это указывает на более глубокие изменения в деятельности гонадотропных гормонов у женщин с СПКЯ и гипотиреозом. Скорее всего, изменение данных показателей в большей степени связано с гипофункцией щитовидной железы, чем с яичниковой гиперандрогенией. Подтверждением тому служит более высокая частота указанных нарушений у пациенток с гипотиреозом, чем у женщин с СПКЯ и нормальной

эндокринология

Таблица 8. Гормональный статус обследованных женщин, $M \pm m$

Показатель	Группа		
	1	2	3
ЛГ, мМЕ/л	11,72 ± 1,80	12,73 ± 1,10	19,79 ± 1,80*
ФСГ, мМЕ/л	5,21 ± 0,48	5,98 ± 0,50	7,8 ± 0,65
ЛГ/ФСГ	2,30	2,25	3,23*
ПРЛ, нг/мл	11,40 ± 1,09	10,15 ± 0,96	20,50 ± 1,78*
Эстрадиол, пг/мл	131,00 ± 9,50	117,00 ± 10,40	108,00 ± 9,78
Прогестерон, нг/мл	0,63 ± 0,07	2,34 ± 0,22	0,91 ± 0,07
Тестостерон, нмоль/л	2,09 ± 0,19	2,38 ± 0,21	3,60 ± 0,31*
Кортизол, нмоль/л	618,00 ± 2,90	681,00 ± 2,10	698,00 ± 2,40*
ТТГ, мМЕ/л	1,64 ± 0,47	1,98 ± 0,70	11,39 ± 9,60*
Св. Т4, пмоль/л	16,80 ± 2,70	16,64 ± 2,30	8,60 ± 3,50*
Св. Т3, пмоль/л	3,60 ± 0,50	3,60 ± 0,40	1,30 ± 1,10
АТ-ТПО, МЕ/мл	6,60 ± 0,50	14,95 ± 1,36	125,80 ± 11,20*
ДГЭА, пг/мл	3,50 ± 1,50	3,80 ± 2,40	5,40 ± 2,30*
ГСПГ, нмоль/л	49,10 ± 4,10	41,40 ± 3,96	24,70 ± 1,39*

* $p < 0,05$.

функцией щитовидной железы. Гипотиреодное состояние усиливает гормональный дисбаланс, что приводит к существенному повышению средних уровней кортизола и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и снижению уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Как следствие, увеличивается выраженность андрогенизации, усугубляются метаболические нарушения. Чрезмерная концентрация андрогенов в яичниках может способствовать преждевременной лютеинизации клеток гранулы и препятствовать созреванию ооцитов. Аномально высокая концентрация ЛГ во время менструального цикла оказывает дополнительное негативное воздействие. Предполагают, что данный гормон обуславливает неполное созревание яичников в первой фазе цикла и слабую восприимчивость эндометрия в лютеиновой фазе [20]. Увеличение концентрации ТТГ более чем в полтора раза у пациенток третьей группы по сравнению с пациентками двух других групп и сопутствующее уменьшение уровней св. Т3 и св. Т4 подтверждает вовлеченность в патологический процесс гипофиза. Гипотиреодное состояние, по-видимому, усиливает гормональный дисбаланс. Установлено, что

наиболее часто у больных гипотиреозом повышен уровень пролактина (ПРЛ), что отражает стимулирующее влияние дефицита гормонов щитовидной железы на его секрецию [21].

Механизм нарушения репродуктивной функции при сочетании СПКЯ и гипотиреоза достаточно сложный: увеличивается концентрация ПРЛ, который блокирует действие гонадотропных гормонов на яичники, уменьшается синтез эстрадиола, увеличивается соотношение ЛГ/ФСГ, что приводит к недостаточности второй фазы менструального цикла или его однофазности, снижается синтез прогестерона, следствием чего может стать невынашивание беременности или бесплодие.

Нарушение функции щитовидной железы усугубляет выраженность метаболических и гормональных нарушений у пациенток с СПКЯ. В частности, значительно снижается уровень ГСПГ, закономерно повышаются свободные фракции андрогенов яичников, концентрации ДГЭА, что в свою очередь увеличивает степень выраженности андрогенизации и потенцирует развитие инсулинорезистентности, а также дислипидемии.

Поэтому целесообразно подразделять СПКЯ на два клинико-патогенетических варианта. Первый

в большей степени характерен для больных с нормальной функцией щитовидной железы. Данный вариант СПКЯ протекает на фоне яичниковой гиперандрогении. Второй вариант СПКЯ более характерен для больных с гипотиреозом. К его особенностям следует отнести не только более выраженную яичниковую гиперандрогению, но и повышенную выработку гормонов надпочечниками.

Различие гормональных и метаболических нарушений указанных вариантов СПКЯ обуславливает необходимость дифференцированного подхода к терапии.

Результаты гормонального профиля участниц исследования представлены в табл. 8. У пациенток с СПКЯ и гипотиреозом значения ЛГ, ПРЛ, тестостерона, кортизола и ДГЭА оказались значительно выше, уровень ГСПГ – самым низким. Данные показатели у женщин с СПКЯ, а также с СПКЯ и ДЭЗ статистически значимо не различались. Кроме того, в силу аутоиммунного генеза гипотиреодного состояния пациенток третьей группы уровень АТ-ТПО у них был самым высоким.

Вывод

В отличие от женщин с СПКЯ для пациенток с сочетанной патологией характерны отягощенная наследственность в отношении эндокринопатий, неблагоприятный соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Сочетание СПКЯ и гипотиреоза ассоциируется с более выраженной андрогенизацией. При СПКЯ и тиреодной патологии в большей степени выражены гиперандрогения и инсулинорезистентность на фоне чрезмерной прибавки массы тела.

Отягощенный анамнез в отношении заболеваний щитовидной железы обуславливает такие поликистозные изменения яичников, как больший овариальный объем и повышенное число антральных фолликулов, что, однако, является благоприятным прогностическим критерием при оценке овариального резерва. Ⓜ



Литература

1. Яглова Н.В., Яглов В.В. Эндокринные дизрапторы – новое направление исследований в эндокринологии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. Т. 67. № 3. С. 56–61.
2. Calvar C.E., Bengolea S.V., Deutsch S.I. et al. High frequency of thyroid abnormalities in polycystic ovary syndrome // *Medicina* (B Aires). 2015. Vol. 75. № 4. P. 213–217.
3. Kennedy R.L., Malabu U.H., Jarrod G. et al. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond // *J. Obstet. Gynaecol.* 2010. Vol. 30. № 8. P. 774–783.
4. Medenica S., Nedeljkovic O., Radojevic N. et al. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19. № 6. P. 977–987.
5. Behboudi-Gandevani S., Ramezani Tehrani F., Rostami Dovom M. et al. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies // *Gynecol. Endocrinol.* 2016. Vol. 32. № 5. P. 343–353.
6. Glintborg D., Andersen M. Management of endocrine disease: morbidity in polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* 2017. Vol. 176. № 2. P. R53–R65.
7. Moran L.J., Misso M.L., Wild R.A., Norman R.J. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2010. Vol. 16. № 4. P. 347–363.
8. Panidis D., Tziomalos K., Misichronis G. et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. № 2. P. 541–549.
9. Kirby J. Polycystic Ovary Syndrome // *Acneform Eruptions in Dermatology: A Differential Diagnosis* / ed. J.A. Zeichner. 2014. P. 149–154.
10. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* 2018. Vol. 33. № 9. P. 1602–1618.
11. Nilsson E., Klukovich R., Sadler-Riggelman I. et al. Environmental toxicant induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian pathology and granulosa cell epigenome and transcriptome alterations: ancestral origins of polycystic ovarian syndrome and primary ovarian insufficiency // *Epigenetics.* 2018. Vol. 13. № 8. P. 875–895.
12. Puttabyatappa M., Padmanabhan V. Ovarian and extra-ovarian mediators in the development of polycystic ovary syndrome // *J. Mol. Endocrinol.* 2018. Vol. 61. № 4. P. R161–R184.
13. Yildiz B.O. Polycystic ovary syndrome: is obesity a symptom? // *Womens Health (Lond.).* 2013. Vol. 9. № 6. P. 505–507.
14. Fontenelle L.C., Feitosa M.M., Severo J.S. et al. Thyroid function in human obesity: underlying mechanisms // *Horm. Metab. Res.* 2016. Vol. 48. № 12. P. 787–794.
15. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol. 182. P. 27–36.
16. Seungdamrong A. The impact and management of subclinical hypothyroidism for improving reproductive outcomes such as fertility and miscarriage // *Semin. Reprod. Med.* 2016. Vol. 34. № 6. P. 331–336.
17. Wang X., Ding X., Xiao X. et al. An exploration on the influence of positive simple thyroid peroxidase antibody on female infertility // *Exp. Ther. Med.* 2018. Vol. 16. № 4. P. 3077–3081.
18. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Дедов И.И. Отдаленные результаты коррекции метаболического риска при синдроме поликистозных яичников после лечения метформином // Вестник репродуктивного здоровья. 2011. № 2. С. 35–41.
19. Azziz R., Carmina E., Chen Z. et al. Polycystic ovary syndrome // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016. Vol. 2. ID 16057.
20. Katulski K., Czyzyk A., Podfigurna-Stopa A. et al. Pregnancy complications in polycystic ovary syndrome patients // *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 31. № 2. P. 87–91.
21. Li H., Li J. Thyroid disorders in women // *Minerva Med.* 2015. Vol. 106. № 2. P. 109–114.

Clinical and Hormonal Features of Polycystic Ovary Syndrome in Thyroid Pathology

Ye.A. Azizova^{1,2}, Ye.N. Andreyeva, DM, PhD, Prof.³, A.M. Mkrtumyan, DM, PhD, Prof.^{4,5}

¹ Dagestan State Medical University

² City Clinical Hospital № 1, Makhachkala

³ National Medical Research Center for Endocrinology

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

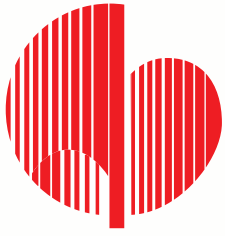
⁵ A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

Contact person: Yekaterina Abdulazizovna Azizova, katrin_1101@mail.ru

Year after year, the issue of infertility associated with PCOS does not lose its relevance. It is believed that he is the cause of more than half of all cases of endocrine sterility. The most important problem is the development of personalized therapy with regard to various comorbidities. The article analyzes the hormonal, metabolic and reproductive status in patients with PCOS and concomitant thyroid pathology (hypothyroidism, diffuse goiter).

Key words: polycystic ovary syndrome, hypothyroidism, diffuse goiter, infertility, metabolic syndrome

Эндокринология



**ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
И 59-Я СЕССИЯ ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ,
ПОСВЯЩЕННАЯ 90-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА**



Реклама

«СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ: БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПРОГРЕСС»

5–7 ИЮНЯ 2019 ГОДА

г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А

WWW.CARDIOWEB.RU



4–7 СЕНТЯБРЯ / РОСТОВ-НА-ДОНУ

XXIX ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RARU

«РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Женское бесплодие: диагностика и лечение
- Подготовка к ВРТ
- Стимуляция яичников
- Культивирование и селекция гамет и эмбрионов
- Новые технологии в репродукции
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала
- Генетические аспекты ВРТ, ПГТ
- Беременность и здоровье детей после ВРТ
- Донорство гамет эмбрионов и суррогатное материнство
- Мужское бесплодие: диагностика и лечение
- Сохранение и восстановление фертильности при онкологических заболеваниях
- Эндоскопия в репродуктивной медицине
- Репродуктивная эндокринология
- Эндометриоз и бесплодие
- Эндометрий и имплантация эмбриона
- Риски и осложнения ВРТ
- Вирусные инфекции и ВРТ
- Фармакотерапия в репродуктивной медицине
- Психологические аспекты лечения бесплодия
- Правовые и организационные аспекты ВРТ
- Экология и репродуктивная функция

www.conf.rahr.ru

Организаторы:



Российская ассоциация
репродукции
человека



Министерство
здравоохранения
Ростовской области

Партнер:



Журнал
«Проблемы
репродукции»

По вопросам участия обращайтесь:

Радмила Тихомирова
Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 118
E-mail: rtikhomirova@ctogroup.ru

25-й Международный офтальмологический конгресс «Белые ночи»



БЕЛЫЕ НОЧИ

Международный офтальмологический конгресс

27–31 мая 2019 г.

Санкт-Петербург, конгресс-центр отеля «Санкт-Петербург», Пироговская наб., д. 5/2



Ежегодный международный офтальмологический конгресс «Белые ночи» посвящен новейшим достижениям в области диагностики и лечения глаукомы, хирургического лечения катаракты, нейроофтальмологии, лечения воспалительных и дистрофических заболеваний роговицы и конъюнктивы, медикаментозного и хирургического лечения заболеваний сетчатки, лечения патологии орбиты, рефракции, рефракционной хирургии и другим актуальным вопросам современной офтальмологии. Ежегодно конгресс привлекает около трех тысяч специалистов в области офтальмологии из регионов России, стран СНГ и всего мира. В рамках конгресса проходит выставка, в которой участвует большинство ведущих отечественных и мировых производителей фармацевтических препаратов и медицинского оборудования.

Участие во всех мероприятиях конгресса для врачей бесплатное.

Онлайн-регистрация и более подробная информация на сайте конгресса
www.ocwn.org

22-23 МАЯ 2019, МОСКВА

The Fetus
As Patient

XXXV
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
КОНГРЕСС

ПЛОД КАК ПАЦИЕНТ



XV КОНФЕРЕНЦИЯ
МЕЖДУНАРОДНОЙ АКАДЕМИИ
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ОРГАНИЗАТОРЫ



Международная академия
перинатальной медицины



Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова

КОНТАКТЫ

Обухова Лилия

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 140

Моб.: +7 (926) 918-96-80

E-mail: congress@fetus2019.ru

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Неинвазивная пренатальная диагностика — последние достижения
- Пренатальный скрининг и диагностика — фокус на первый триместр
- Фетальная терапия, хирургия и анестезиология
- Ультразвуковая диагностика и МРТ: беременность — роды, плод — новорожденный
- Преждевременные роды и переношенная беременность: профилактика, тактика ведения беременности и родоразрешения
- Преэклампсия — оценка риска, профилактика, терапия и родоразрешение
- СЗРП и макросомия, диабет и ожирение — глобальная проблема следующего поколения перинатологов
- Многоплодная беременность: от зачатия и первого триместра до родов и периода новорожденности
- Оценка состояния плода в родах — консервативное и оперативное акушерство
- Новорожденные с экстремально низкой массой при рождении
- Перинатальное питание: беременная, плод, новорожденный

FETUS2019.RU



• конференции • выставки • семинары •

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

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

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

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

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



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Журнал для организаторов здравоохранения

Випдомет®
алоглиптин+метформин

Випидия®
алоглиптин

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

ВНИМАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД



**Индивидуальный подход
к лечению¹**



**Длительное удержание
гликемического
контроля²**



**Благоприятный профиль
кардиологической
безопасности³**



Випидия®
12,5 мг или 25 мг
1 таблетка
1 раз в сутки



Випдомет®
12,5 мг/1000мг
12,5/500мг
2 раза в сутки



Реклама

1. Сахарный диабет. 2018;21(5):436. 2. Del Prato S., et al. Diabetes Obes. Metab. 2014; 16: 1239-1246). 3. Witte W. B., et al. N Engl J Med. 2013; 369: 1327-1335.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ®. РУ № ЛП-002644 от 01.06.2017. **МНН:** алоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5, 25 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа — для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия® составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии, или в дополнение к метформину, тиазоли- диндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия® с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформинном и тиазолидиндином. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформинном и производным сульфонилмочевины окончательно не установлены. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекции дозы препарата Випидия® не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия® составляет 12,5 мг один раз в сутки. Алоглиптин не изучался у пациентов, проходящих перitoneальный диализ. Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекции дозы препарата Випидия® у пациентов старше 65 лет. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV); тяжелая печеночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжелая почечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. Побочное действие (часто): головная боль, боль в эпигастральной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью: острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформинном и тиазолидиндином. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПДОМЕТ®. РУ № ЛП-004576. **МНН:** Алоглиптин+метформин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 500 мг, 12,5 мг + 1000 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа: у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам; монотерапия; у пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии метформинном, или в качестве замещения у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформинном и алоглиптином в виде монотерапии; комбинированная терапия: в комбинации с пиоглитазоном, когда терапия метформинном и пиоглитазоном не приводит к адекватному контролю гликемии; в комбинации с инсулином, когда терапия инсулином и метформинном не приводит к адекватному контролю гликемии. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Препарат Випдомет® следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки одновременно с приемом пищи с целью уменьшения нежелательных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. В случае если пациент пропустил прием препарата Випдомет®, он должен принять его сразу после того, как вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не следует принимать двойную дозу препарата Випдомет® единовременно, в данном случае прием дозы следует пропустить. Доза препарата Випдомет® должна подбираться индивидуально. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при монотерапии метформинном: рекомендуемая доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки, при этом разовая доза метформина должна оставаться неизменной. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимально переносимой дозе и инсулина: доза препарата Випдомет® должна обеспечивать прием алоглиптина в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки и прием метформина в ранее приемлемой дозе. Во избежание риска развития гипогликемии возможно снижение дозы инсулина. Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. При проведении данной терапии следует соблюдать осторожность в связи с риском развития гипогликемии. В случае развития гипогликемии возможно рассмотрение снижения приемных доз метформина или пиоглитазона. В качестве замещения у пациентов, принимающих алоглиптин и метформин в виде монотерапии: суточная доза алоглиптина и метформина в составе препарата Випдомет® должна соответствовать суточной дозе алоглиптина и метформина, принимаемым ранее. Разовая доза алоглиптина в составе препарата Випдомет® должна быть снижена в 2 раза, поскольку таблетка принимается 2 раза в сутки, при этом разовая доза метформина должна оставаться неизменной. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимально переносимой дозе и инсулина: доза препарата Випдомет® должна обеспечивать прием алоглиптина в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки и прием метформина в ранее приемлемой дозе. Во избежание риска развития гипогликемии возможно снижение дозы инсулина. Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата Випдомет® составляет 2 таблетки. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению.** **Противопоказания:** гиперчувствительность к алоглиптину, или метформину, или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; любой тип острого метаболического ацидоза: лактоацидоз (в том числе и в анамнезе), диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность средней или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушенной функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания); клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний/состояний, которые могут приводить к тканевой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); применение в течение 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радионуклидных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст пациента до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; совместное применение с производными сульфонилмочевины в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Побочное действие (очень часто и часто):** инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, нарушение вкуса (металлический привкус во рту), боль в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит, гастрит, зуд, сыпь, гипогликемия в случае совместного применения с препаратами, содержащими сульфонилмочевину или инсулин. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.** С осторожностью: у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; применение препарата Випдомет® в комбинации с пиоглитазоном; у пациентов с панкреатитом в анамнезе. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс». Адрес: 119048, г. Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1
Тел.: 8 (495) 933 55 11, факс: 8 (495) 502 16 25; www.takeda.com.ru

RU/ALO/0319/0012 от 05.03.2019



