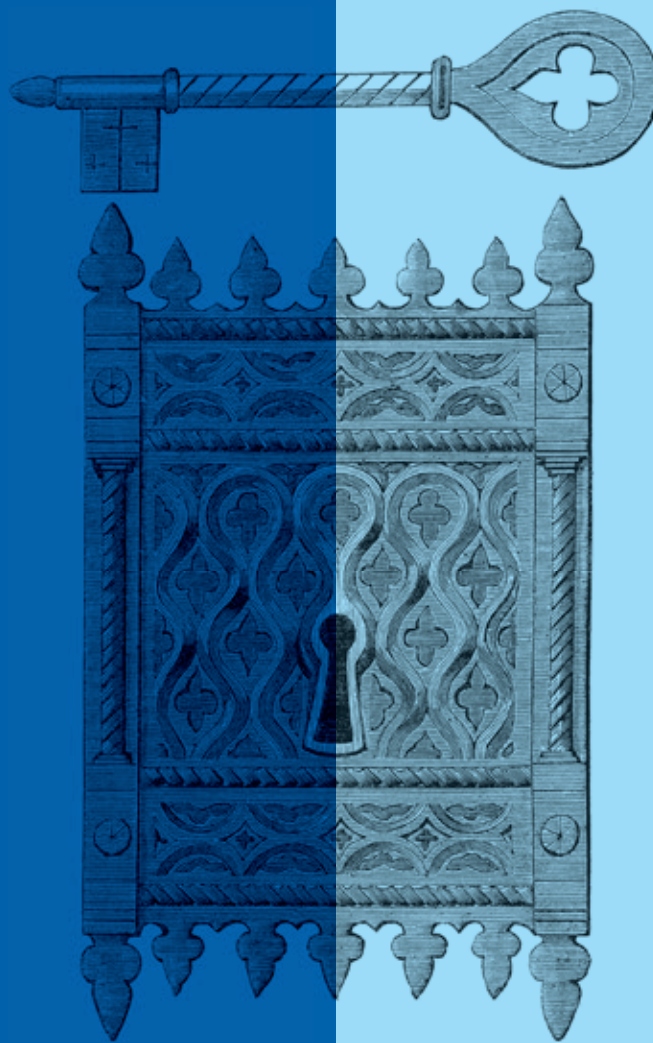


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **40** ТОМ 17
2021



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №6

Роль оценки качества жизни, связанного со здоровьем, в улучшении долгосрочного прогноза лечения у пациентов с акромегалией

6

Экспертный взгляд на выявление, контроль и терапию неврологических осложнений сахарного диабета

12

Дапаглифлозин: возможность объемной нефропротекции у больных сахарным диабетом 2 типа

52



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



Реклама

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.** Берлитион® 300 и Берлитион® 600 (концентрат для приготовления раствора для инфузий) назначают внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг. Перед применением содержимое ампул (24 мл препарата) разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться в течение около 6 ч. Курс лечения составляет 2–4 недели. Берлитион® 300 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) принимают внутрь один раз в день. Суточная доза – 600 мг. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и возможность его повторения определяется 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. **Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион® 300 № ПН011433/01–280420, препарата Берлитион® 300 № ПН011434/01–241019, препарата Берлитион® 600 № ЛП-001615-081220.** Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. **Литература:** 1. Инструкция по применению препарата Берлитион® 300 № ПН011433/01–280420, препарата Берлитион® 300 № ПН011434/01, препарата Берлитион® 600 № ЛП-001615-081220. 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., Kempner 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.

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 40.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 40.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Лекции для врачей

И.А. ИЛОВАЙСКАЯ Качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с акромегалией: новый фокус лечения	6
---	---

Медицинский форум

Спектр неврологических осложнений сахарного диабета – экспертный взгляд на выявление, контроль и лечение	12
Базальная инсулинотерапия: инновации на пороге 100-летия	20
Возможно ли сочетание прогнозоцентричного и глюкозоцентричного подходов к терапии сахарного диабета 2 типа?	28
Новое в ведении пациентов с сахарным диабетом – от контроля и лечения до персонализации в физических нагрузках и психологии	40
Многофакторный подход к управлению сахарным диабетом 2 типа: фокус на препараты инкретинового ряда	48
Долгожданная реальность: возможность объемной нефропротекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа	52
Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции	58

Contents

Clinical Lectures

I.A. ILOVAYSKAYA Health-Related Quality of Life in Patients with Acromegaly: New Treatment Focus
--

Medical Forum

The Spectrum of Diabetes Mellitus Neurological Complications – the Expert View on the Identification, Control and Treatment
Basal Insulin Therapy: Innovations on the Eve of the 100 th Anniversary
Is It Possible to Combine the Prognosis-Centric and Glucose-Centric Approaches to the Treatment of Diabetes Mellitus Type 2?
New in the Management of Patients with Diabetes Mellitus – from Control and Treatment to Personalization in Physical Activities and Psychology
Multifactorial Approach to the Management of Diabetes Mellitus Type 2: Focus on Incretin-Type Drugs
The Long-Awaited Reality: the Possibility of Volumetric Nephroprotection in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
Obesity and Insulin Resistance: Mechanisms of Development and the Ways of Correction

ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

10-12 февраля
2022 года



Центр международной торговли: г. Москва, Краснопресненская наб., 12.

Трансляция научной программы конференции будет вестись на портале www.interneuro.ru.

На конференцию приглашаются неврологи, терапевты, ревматологи, ортопеды, психологи, психиатры, хирурги, нутрициологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи, урологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением неврологических расстройств.

Участие бесплатное. Регистрация на мероприятие обязательная

[Подробнее о конференции –
www.interneuro.ru](http://www.interneuro.ru)

Реклама



Ссылка на регистрацию:

[https://interneuro.ru/auth/
?registration=yes](https://interneuro.ru/auth/?registration=yes)

Основные темы и направления конференции

- Нервные болезни и окружающая среда. Новые подходы к профилактике и лечению болезней нервной системы
- Превентивная персонализированная неврология
- Ранняя диагностика и предотвращение нейродегенеративных заболеваний
- Фармакогенетика
- Неврология детского, среднего и пожилого возраста
- Нервные болезни и беременность
- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения
- Рассеянный склероз, когнитивные нарушения и деменция
- Эпилепсия
- Болезнь Паркинсона и расстройства движений
- Нервно-мышечные заболевания, черепно-мозговая травма
- Функциональные расстройства в неврологической практике
- Болевые синдромы в неврологической и общей врачебной практике
- Стресс и болезни нервной системы
- Нейронутрициология
- Вегетативные нарушения, тревога, депрессия, нарушения сна и бодрствования
- Полинейропатии и другие заболевания периферической нервной системы
- Фармакотерапия нервных болезней
- Нелекарственные методы профилактики и лечения нервных болезней. Психотерапия болезней нервной системы. Арт-терапия и болезни мозга



Качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с акромегалией: новый фокус лечения

И.А. Иловайская, д.м.н.

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

Для цитирования: Иловайская И.А. Качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с акромегалией: новый фокус лечения // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 40. С. 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-40-6-10

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), является важным параметром, который информирует врача о том, как пациент взаимодействует со своей болезнью в повседневной жизни и как он реагирует на те или иные аспекты, ассоциированные с заболеванием. Помимо медицинских проблем, связанных с последствиями заболевания и лечения, на КЖСЗ влияют ожидания пациента в отношении проводимого лечения, его субъективная оценка происходящего и культурный уровень, а также сопутствующие жизненные события. Это особенно важно для лиц с хроническими заболеваниями, требующими длительного лечения, таким как акромегалия.

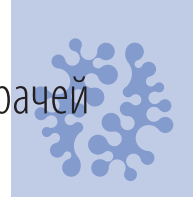
По данным различных исследований, нормализация гормональных показателей при акромегалии не приводит к полному восстановлению КЖСЗ. С одной стороны, у пациентов с акромегалией КЖСЗ хуже, чем в общей популяции, и в первую очередь это затрагивает область физических проявлений. Так, наиболее часто страдают показатели внешнего вида, общего здоровья и физической активности. С другой стороны, различные параметры опросников качества жизни при акромегалии могут быть более чувствительными для выявления изменений состояния пациентов в ходе лечения даже при оптимальных показателях инсулиноподобного фактора роста 1.

Дальнейшее изучение связи между параметрами качества жизни и изменением гормонального статуса должно стать ключом к улучшению долгосрочного прогноза лечения.

Ключевые слова: акромегалия, аналоги соматостатина, качество жизни, связанное со здоровьем, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1

В настоящее время качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), является конечной точкой в оценке эффективности лечения пациентов с различными хроническими заболеваниями, в том числе с акромегалией [1, 2]. КЖСЗ – важный параметр, свидетельствующий о том, как пациент взаимодействует со своей болезнью в повседневной жизни и как он реагирует на те или иные аспекты, ассоциированные с заболеванием [3]. Оценка КЖСЗ обычно не входит в число обследований, которые рутинно проводятся медицинскими

работниками, однако это крайне важный показатель повседневной жизни пациента. Помимо медицинских проблем, связанных с последствиями заболевания и лечения, на КЖСЗ влияют ожидания пациента в отношении проводимого лечения, его субъективная оценка происходящего и культурный уровень, а также сопутствующие жизненные обстоятельства. Особенно важен этот аспект для пациентов с хроническими заболеваниями, требующими длительного лечения. Акромегалия – хроническое заболевание, при котором происходят физические, морфологические



и психологические изменения. К физическим ограничениям относят боль в суставах, головную боль, повышение артериального давления, потливость, ассоциированные метаболические нарушения, снижение энергии и либидо. Морфологические изменения включают деформацию различных частей скелета, изменение внешности и голоса пациента [4, 5]. Указанные изменения могут быть необратимы, особенно в случае поздней диагностики патологии. Таким образом, акромегалия оказывает значимое влияние на КЖСЗ.

Оптимальное КЖСЗ означает, что заболевание и проводимое лечение не вызывают негативных изменений повседневной социальной и культурной жизни пациента.

КЖСЗ может быть определено с помощью опросников, предназначенных для общей популяции вне зависимости от вида заболевания или какой-то определенной популяции, нацеленных на изучение конкретных аспектов, затронутых конкретным заболеванием. К первой категории опросников можно отнести Профиль здоровья Ноттингема (NHP) [6], Шкалу общего благополучия (PGWBS) [7], шкалу EuroQoL, которая включает в себя EQ-5 Dimensions и EQ-Visual Analog Scale [8] и краткую форму 36 (SF-36) [9], ко второй – опросник качества жизни при акромегалии AcroQoL, валидизированный более чем на 30 языках [10], и недавно предложенный опросник Acro-TSQ [11].

AcroQoL с высокой долей вероятности выявляет вызванные акромегалией и ее лечением нарушения КЖСЗ. Данный опросник включает 22 вопроса, оценивающих физические и психологические параметры, последние условно разделены на характеристики внешнего вида и личных отношений. Минимальное количество баллов (22) соответствует наилучшему КЖСЗ, максимальное количество баллов (110) – наихудшему [11]. Использование AcroQoL в рандомизированных клинических испытаниях и клинической практике способствовало пониманию специфических нарушений при акромегалии.

За 20 лет в лечении акромегалии были достигнуты значительные успехи, поэтому все большее количество пациентов достигает контроля заболевания. Однако, согласно данным различных исследований, оценка КЖСЗ пациентов с акромегалией свидетельствует о том, что нормализация гормональных показателей не приводит к устранению всех физических и психологических проблем, связанных с заболеванием [12–18].

Использование различных опросников показало, что у пациентов с акромегалией КЖСЗ хуже, чем в общей популяции. В первую очередь это затрагивает область физических проявлений: наиболее часто снижены показатели для оценки внешнего вида, общего здоровья и физической активности [12, 15, 18]. Показатели качества жизни пациентов с акромегалией были сравнимы с показателями качества жизни пациентов с гормонально-неактивными опухольями гипофиза и были такими же или несколько хуже, чем у взрослых с дефицитом гормона роста [14].

Результаты разных исследований демонстрируют сходные тенденции [13–21]:

- более низкое КЖСЗ в активной фазе болезни по сравнению с общей популяцией;
- обратная корреляция показателей КЖСЗ с длительностью заболевания, возрастом, женским полом, массой тела, наличием боли в суставах, головной боли, сахарного диабета и депрессии;
- физические параметры (особенно внешний вид) страдают в большей степени, чем психические параметры и параметры личных взаимоотношений;
- некоторое улучшение качества жизни при достижении биохимического контроля акромегалии;
- отсутствие очевидной связи между гормональными показателями (уровнями гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1), достигнутыми в ходе лечения, и показателями качества жизни;
- различное влияние методов проводимого лечения на качество жизни.

Успешная нейрохирургическая операция улучшает общее состояние здоровья пациентов, даже если не достигнуты целевые концентрации гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 [21, 22]. КЖСЗ также улучшается, но редко нормализуется полностью [22]. При сравнении КЖСЗ пациентов, достигших биохимической ремиссии сразу после операции и на фоне послеоперационного лечения аналогами соматостатина, более низкое качество жизни отмечено у последних [19, 23]. S.M. Webb и соавт. сделали вывод, что длительная потребность в ежемесячных инъекциях аналогами соматостатина может отрицательно сказываться на показателях AcroQoL [19, 20], хотя нельзя исключать влияния других факторов, которые не были учтены при анализе состояния пациентов. Однако в недавно опубликованном исследовании M.F. Arshad и соавт. продемонстрировано, что показатели КЖСЗ на фоне медикаментозного лечения акромегалии в целом сравнимы с таковыми после нейрохирургического вмешательства, а показатели физического благополучия на фоне медикаментозной терапии были даже лучше, чем после нейрохирургического вмешательства [24]. Таким образом, для окончательного ответа на вопрос о влиянии различных методов лечения на КЖСЗ при акромегалии требуются дополнительные исследования.

Несомненно одно – КЖСЗ у пациентов с акромегалией даже после улучшения состояния на фоне лечения остается хуже, чем в общей популяции [19, 20, 24].

Несмотря на необходимость ежемесячных инъекций аналогами соматостатина в течение длительного периода времени, составляющих основу медикаментозной терапии первой линии, показатели КЖСЗ могут зависеть и от конкретного лекарственного препарата. Так, при изучении эффективности Ланреотида Аутожел у пациентов с впервые выявленной акромегалией P.J. Caron и соавт. отметили улучшение КЖСЗ, которое было даже более выраженным по сравнению с регрессом клинической симптоматики и не коррелировало с изменением



биохимических показателей [17]. В исследовании М. Volanowski и соавт. на фоне лечения в течение двух лет Ланреотидом Аутожелъ у пациентов наблюдалось стабильное физическое состояние и значительное психологическое улучшение [15]. S. Khairi и соавт. также установили значительное улучшение КЖСЗ через восемь лет наблюдения у пациентов, достигших биохимического контроля на фоне применения Ланреотида Аутожелъ [25].

Возможно, для оценки изменений КЖСЗ при акромегалии требуется длительный период восстановления и реабилитации после достижения биохимического контроля.

Являются оправданными и опосредованно могут улучшить КЖСЗ любые попытки облегчить бремя частых инъекций препаратами для лечения акромегалии.

Среди преимуществ препарата Ланреотид Аутожелъ в рассматриваемом контексте следует выделить [26–28]:

- подкожное введение;
- простоту техники выполнения инъекции, доступной после короткого курса обучения самому пациенту или его родственникам благодаря улучшенной, более удобной конструкции устройства для введения препарата (заранее преднаполненный шприц, что не требует процедуры разведения);
- возможность уменьшить временные интервалы между инъекциями у пациентов с хорошей чувствительностью к аналогам соматостатина.

Облучение, которое не относится к первой линии терапии и обычно применяется при персистирующей акромегалии, само по себе является важным предиктором снижения КЖСЗ. Постепенное снижение качества жизни в течение нескольких лет наблюдения отмечалось у пациентов даже с биохимическим контролем заболевания [29].

С целью найти возможные предикторы улучшения КЖСЗ в ходе лечения акромегалии V.J. Geraedts и соавт. провели систематический обзор, в который включили результаты 51 исследования [30]. Корреляции между биохимическими показателями и КЖСЗ были противоречивыми, и следовательно, убедительных результатов в отношении их влияния на качество жизни получено не было. С улучшением КЖСЗ ассоциировались добавление пэгвисоманта к аналогам соматостатина и лечение препаратом Ланреотид Аутожелъ. Более высокий индекс массы тела, большая степень депрессии неизменно демонстрировали отрицательную связь с качеством жизни [30]. Сопутствующий гипопитуитаризм не оказывал достоверного влияния на качество жизни при акромегалии [30].

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе исследований, в которых изучалось КЖСЗ пациентов с акромегалией, L.H.A. Broersen и соавт. указали на регресс клинической симптоматики и улучшение КЖСЗ на фоне лечения [31]. Основанием стали результаты 46 исследований с участием 3301 пациента. В 36 исследованиях применяли медикаментозную

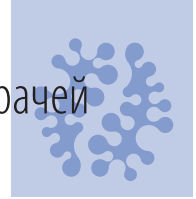
терапию, в одном – нейрохирургическое вмешательство, в девяти – комбинированные методы лечения. Не получавшие и получавшие лечение были проанализированы отдельно. В ходе лечения КЖСЗ в целом улучшилось, при этом в значительной степени уменьшились парестезии, в умеренной – потливость, в незначительной – слабость, боль в суставах, головная боль, отечность мягких тканей [31]. Авторы отметили значительную вариабельность между исследованиями в оценке КЖСЗ и сделали вывод о том, что для большей чувствительности изменений КЖСЗ на фоне лечения необходимо принимать во внимание не только наличие симптома, но и его длительность, степень выраженности.

Учитывая интерес к качеству жизни пациентов с таким хроническим заболеванием, как акромегалия, не прекращается поиск не только предикторов улучшения качества жизни, но и опросников, которые бы в полной мере отражали самочувствие пациентов.

Не так давно M. Fleseriu и соавт. предложили новый опросник для оценки качества жизни – Acro-TSQ. Он состоит из 26 пунктов и предназначен для пациентов, получающих медикаментозную терапию [11]. Acro-TSQ позволяет оценить симптомы заболевания, желудочно-кишечные побочные эффекты и их влияние на повседневную деятельность, эмоциональное воздействие лечения, удобство и простоту использования препаратов, а также общее удовлетворение терапией. Разработчики Acro-TSQ уверены, что это новый удобный инструмент, который ориентирован как на бремя болезни, так и на влияние лечения, который будет исчерпывающим, ясным и актуальным для пациентов с акромегалией, получающих инъекционное лечение аналогами соматостатина [11].

Поскольку оценка качества жизни включает параметры, связанные с пациентом, она дополняет биохимические, радиологические и другие объективные лабораторно-инструментальные показатели, на которые опираются клиницисты в повседневной практике при выборе тактики лечения. Важно, чтобы врач поинтересовался о проблемах и опасениях, связанных с лечением, так как некоторым больным бывает трудно их озвучить. Для клиницистов информация о КЖСЗ дополнит информацию о состоянии пациентов и может привлечь внимание к проблемам, которые могли остаться незамеченными при рутинном обследовании. Анкеты должны быть заполнены самим пациентом в спокойной обстановке, желательно до посещения врача или медсестры, поскольку ответы могут варьироваться в зависимости от информации, полученной во время приема. Наконец, использование адекватных инструментов для оценки качества жизни может улучшить отношения между пациентом и врачом, создать у больного ощущение вовлеченности в процесс лечения.

Несмотря на то что КЖСЗ является более узким понятием, чем КЖ, тем не менее в нем также присутствует значительная доля субъективизма, который может исказить итоговую оценку и привести



к неправильным общим выводам. Примером может служить определение КЖ у пациентов с одинаковым диагнозом, но с различным социальным или семейным статусом. Применительно к акромегалии следует также принимать во внимание гендерные особенности: огрубение внешних черт, свойственное этой нозологии, может по-разному оцениваться мужчинами и женщинами, в том числе в зависимости от круга общения и места проживания (большой город или удаленная деревня). В связи с этим при определении КЖСЗ у пациентов с акромегалией данные, полученные с помощью стандартных опросников, целесообразно дополнять анкетными сведениями и проводить оценку показателей в динамике, что, к сожалению, не является общепринятым правилом.

Таким образом, использование опросников – общих или конкретных по акромегалии – для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, позволило понять, что при активной акромегалии качество жизни существенно ухудшается. Успешная терапия заболевания связана с улучшением качества жизни, но нормализация биохимических показателей часто не приводит к полной нормализации показателей качества жизни. Различные параметры опросников качества жизни при акромегалии более чувствитель-

ны для выявления изменений состояния пациентов в ходе лечения даже при оптимальном уровне инсулиноподобного фактора роста 1. Параметр, оказывающий значительное влияние на качество жизни пациентов, – внешний вид. Поэтому ранняя диагностика заболевания, активное внедрение скрининга, распознавание заболевания до того, как произошли необратимые морфологические изменения, являются обязательными условиями сохранения качества жизни таких больных. Помимо активности акромегалии плохое качество жизни связано с длительностью заболевания, наличием определенных симптомов (в частности, скелетно-мышечной и головной боли), применением лучевых методов лечения, пожилым возрастом, женским полом, более высоким индексом массы тела. Наличие опухоли гипофиза вне зависимости от ее гормональной активности увеличивает риск для здоровья. Задача врачей, курирующих пациентов с акромегалией, заключается в том, чтобы улучшить исходы лечения не только по биохимическим параметрам, но и по показателям физического и психического благополучия.

Дальнейшее изучение связи между параметрами качества жизни и изменением гормонального статуса должно стать ключом к улучшению долгосрочного прогноза лечения. ❁

Литература

1. Gatto F, Campana C., Cocchiara F. et al. Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019. Vol. 20. № 3. P. 365–381.
2. Giustina A., Barkan A., Beckers A. et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an update // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol. 105. № 4. P. dgz096.
3. Haraldstad K., Wahl A., Andenæs R. et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences // *Qual. Life Res.* 2019. Vol. 28. № 10. P. 2641–2650.
4. Dineen R., Stewart P.M., Sherlock M. Acromegaly // *QJM.* 2017. Vol. 110. № 7. P. 411–420.
5. Vilar L., Vilar C.F., Lyra R. et al. Acromegaly: clinical features at diagnosis // *Pituitary.* 2017. Vol. 20. № 1. P. 22–32.
6. Hunt S.M., McKenna S.P., McEwen J. et al. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations // *Soc. Sci. Med. A.* 1981. Vol. 15. № 3. Pt. 1. P. 221–229.
7. Gray L.C., Dupuy H.J., Goldsmith H.F., Livieratos B.B. Individual and contextual social status contributions to psychological well-being // *Sociology and Social Research.* 1983. Vol. 68. P. 78–95.
8. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states // *Med. Care.* 1997. Vol. 35. № 11. P. 1095–1108.
9. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Boston, The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
10. Webb S.M., Badia X., Surinach N.L., Spanish AcroQoL Study Group. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 155. № 2. P. 269–277.
11. Fleseriu M., Fogelfeld L., Gordon M.B. et al. Development of a novel patient-reported measure for acromegaly: the Acro-TSQ // *Pituitary.* 2019. Vol. 22. № 6. P. 581–593.
12. Древаль А.В., Покрамович Ю.Г., Иловайская И.А., Гулязова А.Д. Качество жизни больных акромегалией на основании данных опросника AcroQoL // *Альманах клинической медицины.* 2018. Т. 46. № 3. С. 233–239.
13. Solomon E., Brănișteanu D., Dumbravă A. et al. Executive functioning and quality of life in acromegaly // *Psychol. Res. Behav. Manag.* 2019. Vol. 12. P. 39–44.
14. Sagan K.P., Andrysiak-Mamos E., Tyburski E. et al. Quality of life and sleep in patients with pituitary adenoma in relation to tumor type and compression of the optic chiasm // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10. № 9. P. 1879.
15. Bolanowski M., Hubalewska-Dydejczyk A., Kos-Kudła B. et al. Quality of life in patients with acromegaly receiving lanreotide autogel: a real-world observational study // *Endokrynol. Pol.* 2021.
16. Kyriakakis N., Lynch J., Gilbey S.G. et al. Impaired quality of life in patients with treated acromegaly despite long-term biochemically stable disease: Results from a 5-years prospective study // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2017. Vol. 86. № 6. P. 806–815.



17. Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S. et al. Effects of lanreotide autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study // *Pituitary*. 2016. Vol. 19. № 2. P. 149–157.
18. Oliveira B.A., Araújo B., Dos Santos T.M. et al. Health-related quality of life in acromegaly patients: results from generic and disease-specific questionnaires // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol. 24. № 5. P. 402–405.
19. Webb S.M., Badia X. Quality of life in acromegaly // *Neuroendocrinology*. 2016. Vol. 103. № 1. P. 106–111.
20. Crespo I., Valassi E., Webb S.M. Update on quality of life in patients with acromegaly // *Pituitary*. 2017. Vol. 20. № 1. P. 185–188.
21. Fathalla H., Cusimano M.D., Alsharif O.M., Jing R. Endoscopic transphenoidal surgery for acromegaly improves quality of life // *Can. J. Neurol. Sci.* 2014. Vol. 41. № 6. P. 735–741.
22. Ishikawa T., Takeuchi K., Nagatani T. et al. Quality of life changes before and after transsphenoidal surgery for sellar and parasellar lesions // *World Neurosurg.* 2019. Vol. 122. P. e1202–e1210.
23. Postma M.R., Netea-Maier R.T., van den Berg G. et al. Quality of life is impaired in association with the need for prolonged postoperative therapy by somatostatin analogs in patients with acromegaly // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166. № 4. P. 585–592.
24. Arshad M.F., Ogunleye O., Ross R., Debono M. Surgically treated acromegaly patients have a similar quality of life whether controlled by surgery or requiring additional medical therapy (QuaLAT Study) // *Pituitary*. 2021. Vol. 24. № 5. P. 768–777.
25. Khairi S., Sagvand B.T., Pulaski-Liebert K.J. et al. Clinical outcomes and self-reported symptoms in patients with acromegaly: an 8-year follow-up of a lanreotide study // *Endocr. Pract.* 2017. Vol. 23. № 1. P. 56–65.
26. Adelman D., Truong Thanh X.M., Feuilly M. et al. Evaluation of nurse preferences between the lanreotide autogel new syringe and the octreotide long-acting release syringe: an international simulated-use study (PRESTO) // *Adv. Ther.* 2020. Vol. 37. № 4. P. 1608–1619.
27. Salvatori R., Nachtigall L.B., Cook D.M. et al. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naïve patients with acromegaly // *Pituitary*. 2010. Vol. 13. № 2. P. 115–122.
28. Bernabéu I., Fajardo C., Marazuela M. et al. Effectiveness of lanreotide autogel 120 mg at extended dosing intervals for acromegaly // *Endocrine*. 2020. Vol. 70. № 3. P. 575–583.
29. Van der Klaauw A.A., Biermasz N.R., Hofstijzer H.C. et al. Previous radiotherapy negatively influences quality of life during 4 years of follow-up in patients cured from acromegaly // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2008. Vol. 69. № 1. P. 123–128.
30. Geraedts V.J., Andela C.D., Stalla G.K. et al. Predictors of quality of life in acromegaly: no consensus on biochemical parameters // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017. Vol. 8. P. 40.
31. Broersen L.H.A., Zamanipoor Najafabadi A.H., Pereira A.M. et al. Improvement in symptoms and health-related quality of life in acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021. Vol. 106. № 2. P. 577–587.

Health-Related Quality of Life in Patients with Acromegaly: New Treatment Focus

I.A. Ilovayskaya, MD, PhD

Moscow Regional Research and Clinical Institute

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

The assessment of the quality of life related to health (HRQoL) is an important parameter that informs the doctor about how the patient interacts with his illness in everyday life and how he reacts to certain aspects related to the disease. In addition to medical problems related to the consequences of the disease and treatment, the patient's expectations regarding the treatment, his subjective assessment of what is happening and the cultural level, as well as related life events, affect the HRQoL. This is especially important for patients with chronic diseases requiring long-term treatment, such as acromegaly.

According to various studies, the normalization of hormonal parameters in acromegaly does not lead to a complete restoration of HRQoL. On the one hand, in patients with acromegaly, the HRQoL is worse than in the general population, and first of all it affects the area of physical manifestations. So, the indicators of appearance, general health and physical activity are most often affected. On the other hand, various parameters of the quality of life questionnaires for acromegaly may be more sensitive to detect changes in the condition of patients during treatment, even with optimal indicators of insulin-like growth factor 1.

Further study of the relationship between the parameters of quality of life and changes in hormonal status should be the key to improving the long-term prognosis of treatment.

Key words: acromegaly, somatostatin analogues, health-related quality of life, growth hormone, insulin-like growth factor 1

СТРЕМИСЬ К ПРОГРЕССУ
ДОСТИГАЙ ЦЕЛИ
БУДЬ ЛУЧШИМ



**Эффективность
и благоприятный
профиль
безопасности**

**Улучшение
качества жизни**

**Новый,
удобный,
предварительно
заполненный
шприц для
выполнения
подкожных
инъекций**

• Соматулин® Аутожелль® обеспечивает стабильный контроль ИФР-1 и ГР, а также размера опухоли без отрицательного влияния на гликемию у пациентов с акромегалией и сахарным диабетом^{1,8}

• Соматулин® Аутожелль® приводит к улучшению качества жизни путем уменьшения количества инъекций до 6-8 в год за счет увеличения интервала между инъекциями⁷

• Глубокое подкожное введение препарата Соматулин® Аутожелль® позволяет минимизировать боль в месте инъекции и снизить возможность развития нежелательных явлений^{3,4}

• Соматулин® Аутожелль® подходит для самостоятельного введения благодаря предзаполненному шприцу, готовому к применению^{2,5-7}

Реклама

1. Caron P.J. et al. Clinical Endocrinol 2015. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутожелль® 120 мг. 3. Salvatori R. et al. Pituitary 2010;13(2):115-22 4. Haramati N. et al. Arch Fam Med.1994;3(2):146-148 5. Adelman D.T. et al. Medical Devices: Evidence and Research 2012. 6. Salvatori R. et al. Pituitary 2010. 7. Neggers SJMM, et al. Eur J Endocrinol 2015;173:313-323. 8. Caron P. J. et al. Clinical Endocrinology. - 2017. - Т. 86. - №. 4. - С. 541-551

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутожелль® ЛСР-003497/09 **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Соматулин® Аутожелль®. **МНН:** ланреотид. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** гель для подкожного введения пролонгированного действия. **СОСТАВ:** Соматулин® Аутожелль® 120 мг. Активное вещество: ланреотид ацетат – 149,4 мг/шприц (125,5 мг/шприц). Вспомогательные вещества: вода для инъекций – 357,8 мг/шприц, уксусная кислота ледяная – до pH 6,1 ± 0,3. Общая масса – 510,0 мг/шприц, масса, вводимая при инъекции, – 488,0 мг/шприц, вводимая доза ланреотида – 120,0 мг/шприц. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** соматостатин аналог синтетический. **КОД АТХ:** N01CB03. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** - Терапия пациентов с акромегалией, у которых концентрация ГР и/или инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) остается повышенной после оперативного лечения и/или лучевой терапии; или пациентов, которым показано проведение медикаментозной терапии. Результатом терапии у пациентов с акромегалией является снижение концентраций ГР и ИФР-1 или нормализация их концентрации; - Терапия клинических симптомов акромегалии; **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ланреотиду или родственным пептидам. Противопоказано у детей и подростков до 18 лет. С осторожностью: холелитиаз, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет, начало терапии у пациентов с брадикардией. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Акромегалия: У пациентов, получающих терапию аналогами соматостатина в первый раз, рекомендуемая начальная доза составляет 60 мг – 120 мг каждые 28 дней. Например, у пациентов, ранее получавших инъекции препарата Соматулин®, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия в дозе 30 мг каждые 14 дней, начальная доза препарата Соматулин® Аутожелль®, гель для подкожного введения пролонгированного действия, должна составлять 60 мг каждые 28 дней. У пациентов, получавших инъекции препарата Соматулин®, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, в дозе 30 мг каждые 10 дней, начальная доза препарата Соматулин® Аутожелль®, гель для подкожного введения пролонгированного действия, должна составлять 120 мг каждые 28 дней. В дальнейшем, у всех пациентов доза должна подбираться индивидуально в зависимости от ответной реакции пациента (которая оценивается на основании выраженности клинических симптомов и/или снижения концентрации ГР и/или ИФР-1). Если ожидаемый ответ не был достигнут, доза может быть увеличена. У пациентов, у которых на фоне терапии получены концентрации ГР ниже 1 нг/мл (около 2 мЕД/л), сывороточные концентрации ИФР-1 нормализовались и наиболее обратимые признаки акромегалии исчезли, ежемесячная доза может быть снижена. При необходимости, можно назначать препарат Соматулин® Аутожелль® в дозе 120 мг с увеличенным интервалом – каждые 42-56 дней. У пациентов, получающих препарат Соматулин® Аутожелль® в дозе 60 мг или 90 мг каждые 28 дней, при достижении хорошего контроля над заболеванием (концентрация ГР менее 2,5 нг/мл (около 5 мЕД/л), но выше 1 нг/мл (около 2 мЕД/л); нормализация концентрации ИФР-1), доза препарата должна поддерживаться на этом же уровне, или возможно применение препарата Соматулин® Аутожелль® в дозе 120 мг с увеличенным интервалом введения – 56 или 42 дня, соответственно. У пациентов, у которых клинические симптомы и биохимические параметры заболевания адекватно контролируются не удалось (концентрация ГР выше 2,5 нг/мл (около 5 мЕД/л) или концентрация ИФР-1 выше нормы), доза препарата Соматулин® Аутожелль® может быть увеличена до максимальной: 120 мг каждые 28 дней. Всем пациентам показан регулярный долгосрочный контроль клинических симптомов, концентрации ГР и ИФР-1. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** показано проведение симптоматической терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** может снижать абсорбцию в кишечнике одновременно принимаемых препаратов, в том числе циклоспорина (может возникнуть необходимость корректировать дозу). При одновременном применении аналогов соматостатина и бромокриптина может повыситься биодоступность бромокриптина. При одновременном применении с лекарственными средствами, снижающими частоту сердечного ритма (такими как бета-адреноблокаторы), может понадобиться коррекция дозы одновременно принимаемого препарата. Может снижать метаболический клиренс препаратов, метаболизируемых с помощью ферментов цитохрома P450. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, метаболизируемыми в основном с помощью CYP3A4 и имеющими низкий терапевтический индекс (хинидин, терфенадин).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ: было сообщено, что на фоне терапии препаратом может развиваться головокружение. При появлении данного побочного действия не следует управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **ФОРМА ВЫПУСКА:** гель для подкожного введения пролонгированного действия 60 мг, 90 мг, 120 мг. Шприц с защитным устройством в комплекте с иглой, упакованный в пакет из полиэтилентерефталата/алюминия/полиэтилена, вместе с инструкцией по применению помещен в пачку картонную. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** 2-8 °С (в холодильнике), в недоступном для детей месте. Не замораживать! **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. Не применять по истечении срока годности. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация о лекарственном средстве предоставляется медицинским работникам в соответствии с пп. 4 п. 1 и п. 2 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» для информирования пациентов об аналогичных лекарственных средствах. Имеются противопоказания. Следует ознакомиться с инструкцией или обратиться за консультацией к специалисту. ООО «Ипсен»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 17-23, этаж 2, ком. 10-27, 30-39 4/1-14; тел. +7 (495) 258-54-00, факс +7 (495) 258-54-01; www.ipсен.ru. Служба медицинской поддержки по препаратам компании «Ипсен» (в рамках инструкции по применению): тел. 8 (800) 700-40-25 (бесплатный номер телефона по всей Российской Федерации); электронная почта Medical.Information.Russia.CIS@ipсен.com. Контакты для информации о нежелательных явлениях/реакциях, для претензий на качество продуктов компании: +7 (916) 999-30-28 (круглосуточно); электронная почта pharmacovigilance.russia@ipсен.com

SOM-RU-000279-01092020



Спектр неврологических осложнений сахарного диабета – экспертный взгляд на выявление, контроль и лечение

В рамках IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» 22 сентября 2021 г. состоялся сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини», посвященный вопросам диагностики и лечения неврологических осложнений сахарного диабета. Ведущие эксперты в области эндокринологии и неврологии рассмотрели вопросы развития диабетической невропатии, проблемы раннего ее выявления и принципы лечения. Спикеры представили данные международных и российских исследований, поделились собственным клиническим опытом применения препарата альфа-липоевой кислоты в лечении пациентов с диабетической невропатией.



Профессор, д.м.н.
Е.В. Суркова

Главный научный сотрудник отделения терапии диабета, д.м.н., профессор кафедры диабетологии и диетологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Елена Викторовна СУРКОВА в начале своего выступления отметила, что сегодня активно изучается связь между ранним

Профилактика и ранняя диагностика диабетической полиневропатии: зона особого внимания

нарушением углеводного обмена и поражением нервной системы. Данные, полученные при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), свидетельствуют о том, что сахарный диабет (СД) ассоциируется с атрофией и уменьшением объема головного мозга и повышенным риском развития заболеваний мелких сосудов. Кроме того, у пациентов с СД визуализируются микроструктурные повреждения серого и белого вещества головного мозга¹.

При проведении проспективного observationalного исследования установлено, что уже при предиабете повышается риск развития периферической невропатии². Согласно результатам метаанализов

большого числа клинических исследований, у лиц с предиабетом также увеличивается риск развития ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки^{3, 4}. Более того, у пациентов с СД, предиабетом и метаболическим синдромом выше риск прогрессирования умеренных когнитивных нарушений и развития деменции⁵.

Наиболее сложно диагностируемым осложнением СД считается невропатия. В исследовании MONICA показано, что распространенность полиневропатии среди лиц с СД достигала 28%, с нарушенной гликемией натощак – 11,3%, с нарушенной толерантностью к глюкозе – 13%. В 7,4% случаев полиневропатия

¹ Biessels G.J., Reijmer Y.D. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? // Diabetes. 2014. Vol. 63. № 7. P. 2244–2252.

² 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.

³ Huang Y., Cai X., Mai W. et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2016. Vol. 355. P. i5953.

⁴ Pan Y., Chen W., Wang Y. Prediabetes and outcome of ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2019. Vol. 28. № 3. P. 683–692.

⁵ Pal K., Mukadam N., Petersen I., Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2018. Vol. 53. № 11. P. 1149–1160.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

была выявлена у лиц, не имевших нарушений углеводного обмена. В изученной популяции возраст, окружность талии и СД были независимыми факторами, достоверно связанными с развитием полиневропатии⁶.

В клинической практике нередки случаи гиподиагностики невропатии, когда упускаются субклинические стадии, малосимптомное течение. Наряду с гиподиагностикой встречаются случаи гипердиагностики, когда за диабетическую невропатию принимаются такие недиабетические феномены, как радикулоплексопатия, туннельный синдром, миалгия, артралгия, боль при саркопении, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия.

Согласно алгоритму специализированной медицинской помощи больным СД, выявлением группы риска и проведением скрининга в отношении диабетической невропатии должен заниматься эндокринолог. Направление к неврологу или применение специальных методов исследований периферических нервов крайне редко необходимы на этапе скрининга, за исключением атипичных случаев. Врач-невролог подключается на этапе назначения и проведения исследований, определения клинической формы невропатии. Выбор специфического метода лечения осуществляют невролог или эндокринолог, при автономной невропатии – эндокринолог и врачи других специальностей.

В качестве примера докладчик привела типичный клинический случай пациентки с СД 2 типа. Длительность СД 2 типа у нее составляла около 20 лет. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – 7,4%. Пациентка предъявляла жалобы на боль

в ногах (от стоп до тазобедренных суставов) при вставании и в начале ходьбы, затруднение при переходе из положения сидя в положение стоя. При передвижении пациентка пользовалась тростью. Ее состояние длительное время оценивалось как дистальная диабетическая полиневропатия, сенсорная форма, поэтому проводилась комплексная терапия препаратами для лечения диабетической полиневропатии, однако без эффекта.

После обследования был подтвержден диагноз СД 2 типа, а также выявлены пролиферативная диабетическая ретинопатия правого глаза, непролиферативная диабетическая ретинопатия левого глаза, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, ожирение первой степени, гипертоническая болезнь. Пациентке также был поставлен диагноз «дорсопатия»: хроническая двусторонняя люмбоишиалгия, двусторонний коксартроз третьей степени, посттравматический гонартроз слева. Для диагностики диабетической невропатии необходима оценка клинических симптомов и признаков поражения периферических нервов. С этой целью проводятся осмотр и исследование периферической чувствительности. В качестве дополнительных диагностических инструментов можно использовать шкалу симптомов невропатии (Neuropathy Symptom Score), визуальную аналоговую шкалу (для оценки болевого синдрома), Мичиганский опросник для скрининга невропатии и др.

Стадия диабетической периферической невропатии определяется с помощью критериев P. Dyck и соавт. Данные критерии позволяют выявить субклиническую стадию невропатии, которая ха-

рактеризуется отсутствием признаков/симптомов полиневропатии. Однако уже на этой стадии отмечается нарушение проводимости чувствительности по нерву⁷. По мнению P. Dyck и соавт., диабетическая невропатия является диагнозом исключения. При ее диагностике следует исключить поражение периферических нервов, не связанное с основным заболеванием и требующее соответствующей терапии. У 50% больных отмечается бессимптомная диабетическая невропатия. В отсутствие настороженности и/или адекватного подиатрического ухода пациенты попадают в группу высокого риска формирования трофических язв стопы вследствие безболезненных травм. В клинической практике для оценки состояния периферических нервов используется ряд методов. Электронейромиография (ЭНМГ) – неинвазивный метод диагностики, позволяющий выявить диабетическую невропатию на субклинической стадии. По данным наблюдений, субклиническая стадия диабетической невропатии, диагностируемая только по данным ЭНМГ, выявлялась у 75 и 45% больных с длительностью СД до трех лет и от трех до десяти лет соответственно⁸.

Одним из современных методов диагностики диабетической невропатии является конфокальная микроскопия роговицы. Она позволяет проводить раннюю диагностику патологии тонких волокон – на этапе нарушенной толерантности к глюкозе. В настоящее время конфокальная микроскопия роговицы – наиболее эффективный метод идентификации бессимптомного развития и прогрессирования невропатии при СД.

⁶ Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 3. P. 464–469.

⁷ Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 620–628.

⁸ Im S., Kim S.-R., Park J.H. et al. Assessment of the medial dorsal cutaneous, dorsal sural, and medial plantar nerves in impaired glucose tolerance and diabetic patients with normal sural and superficial peroneal nerve responses // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. № 4. P. 834–839.



Установлено, что улучшение гликемического контроля значительно увеличивает плотность и длину корнеальных нервных волокон. В то же время при высоком уровне HbA1c отмечается снижение скорости проведения импульса по большеберцовому нерву, а также плотности и длины корнеальных нервных волокон⁹.

Определение факторов риска развития диабетической невропатии имеет решающее значение для предотвращения серьезных последствий этого заболевания. Помимо уровня HbA1c ключевую роль играют длительность диабета, возраст и наличие диабетической ретинопатии. Такие факторы, как индекс массы тела, курение, уровень триглицеридов и общего холестерина, не ассоциировались с возрастанием риска развития диабетической невропатии¹⁰.

По мнению экспертов Американской диабетической ассоциации, профилактика развития диабетической невропатии должна основываться на контроле гликемии и модификации образа жизни¹¹.

Понятие «модификация образа жизни» включает в себя обучение

пациентов, регулярную физическую активность, снижение массы тела, правильное питание.

Следует учитывать, что улучшение гликемического контроля ассоциировано с 78%-ным снижением риска развития диабетической невропатии у пациентов с СД 1 типа. При СД 2 типа вклад оптимального контроля гликемии в снижение риска развития заболевания существенно меньше – 5–9%. Вероятно, это связано с высокой коморбидностью, полифармацией, избыточной массой тела и в ряде случаев с длительным анамнезом бессимптомной гипергликемии.

Установлено, что многофакторное воздействие при СД 2 типа, включающее модификацию образа жизни, достижение целевой гликемии и снижение факторов сердечно-сосудистого риска, уменьшало риск возникновения кардиоваскулярной автономной невропатии на 60%¹².

В исследовании с участием 32 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе проводили биопсию кожи проксимальной и дистальной областей бедра

для определения плотности эпидермального нервного волокна, а также ЭНМГ и другие стандартные тесты исходно и через год после инициации программы по модификации образа жизни, которая включала индивидуализированную диету и физические упражнения. Через год отмечено значимое улучшение плотности внутриэпидермальных нервных волокон кожи проксимального отдела бедра. Результаты исследования продемонстрировали, что модификация образа жизни у пациентов с преддиабетической невропатией способствовала снижению выраженности боли¹³.

В заключение профессор Е.В. Суркова подчеркнула, что профилактика и ранняя диагностика диабетической невропатии – непростая, но решаемая задача, требующая определенного уровня знаний от врачей и серьезных усилий больного для достижения гликемического контроля и модификации образа жизни. Мотивировать на эти изменения, помочь пациенту в этих достижениях может и должен лечащий врач.



Д.м.н.
К.В. Антонова

Манифестные стадии диффузной дистальной и автономной невропатии: проблемы диагностики и лечения

Продолжила симпозиум д.м.н., старший научный сотрудник, врач-эндокринолог Центра заболеваний периферической нервной системы Научного центра неврологии Ксения Валентиновна АНТОНОВА сообщением об особенностях манифестных стадий диффузной дистальной и автономной невро-

патии. Спикер отметила, что врачи-эндокринологи решают широкий спектр клинических проблем, связанных с СД, – от лечения преддиабета до сопровождения в хирургических и реанимационных отделениях. При этом эндокринологи четко представляют риски бессимптомного течения полиневропатии, поскольку невроло-

⁹ Yorek M., Malik R.A., Calcutt N.A. et al. Diabetic neuropathy: new insights to early diagnosis and treatments // J. Diabetes Res. 2018. Vol. 2018. ID 5378439.

¹⁰ Liu X., Xu Y., An M., Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis // PLoS One. 2019. Vol. 14. № 2. P. e0212574.

¹¹ Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 1. P. 136–154.

¹² 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.

¹³ Smith A.G., Russell J., Feldman E.L. et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 6. P. 1294–1299.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

гические осложнения являются ведущими при СД 1 и 2 типов.

В условиях реальной клинической практики диагностика и лечение диабетической невропатии – прерогатива врачей-эндокринологов. Установить диагноз на ранней стадии можно на основании тщательно собранного анамнеза, оценки характера жалоб и физикального осмотра больного.

Как было отмечено ранее, диабетическая невропатия – наиболее частое осложнение СД. При этом на дистальную симметричную полиневропатию приходится большее число случаев – 75%. У 50% больных диабетическая невропатия протекает бессимптомно, у 25–45% отмечается нейропатическая боль. В 50% случаев нейропатическая боль обусловлена именно СД¹¹.

Диабетическая периферическая невропатия (ДПН) – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД¹⁴.

Клиницисты пользуются более простым определением ДПН: наличие симптомов и/или признаков дисфункции периферических нервов у людей с диабетом после исключения других причин¹¹.

Диабетическая невропатия оказывает значительное влияние на качество жизни. Она снижает трудоспособность и может приводить к инвалидизации.

Диабетическая периферическая невропатия ассоциируется с на-

рушением чувствительности, развитием болевого синдрома. У пожилых пациентов с СД 2 типа она приводит к нарушению походки и, как следствие, повышенному риску падений и травматизации.

Наиболее опасным последствием ДПН является язвенный дефект стопы. Установлено, что тяжесть язвенного поражения – более значимый предиктор смерти, чем ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий или инсульт¹⁵.

Диабетическая автономная невропатия в несколько раз повышает риск смерти от инфаркта и инсульта. Так, смертность среди пациентов, страдавших автономной невропатией, составляла 25–50% в течение пяти – десяти лет¹⁶.

Другим угрожающим осложнением СД является диабетическая нейроостеоартропатия. Это редко встречающееся заболевание, представляющее собой прогрессирующую деструкцию одного или нескольких суставов вследствие ДПН. В основе патогенеза диабетической нейроостеоартропатии лежит поражение периферических соматических и автономных нервных волокон.

По словам докладчика, проблеме ДПН нужно рассматривать не только в аспекте влияния заболевания на состояние здоровья самого пациента. Большой ДПН, управляющий транспортным средством, может представлять потенциальную угрозу для окружающих. У пациентов с диабетической невропатией нижних

конечностей нарушена реакция торможения, снижение зрачковых реакций затрудняет вождение автомобиля в темное время суток¹⁷.

Сегодня актуальными остаются вопросы влияния COVID-19 на течение СД и его осложнений. Безусловно, пандемия COVID-19 оказала пагубное влияние на состояние больных ДПН. В этот период увеличилась частота осложнений (гангрены) и радикальных вмешательств. Так, во время пандемии число серьезных ампутаций повысилось более чем в три раза¹⁸. Однако дисфункция автономной нервной системы, дисбаланс симпатической и парасимпатической модуляции способны усиливать провоспалительный статус пациентов с СД, что может изменить течение коронавирусной инфекции¹⁹.

В основе развития ДПН лежат как гликемические, так и негликемические механизмы. Гипергликемия индуцирует патогенетические пути повреждения клетки, такие как полиоловый, гексозаминовый, образование конечных продуктов гликирования. Сегодня все больший интерес вызывают негликемические механизмы развития ДПН. Так, особая роль отводится артериальной гипертензии, дислипидемии, дефициту С-пептида и инсулина, нейротрофинов, инкретиновому дефекту.

Вследствие запуска различных патогенетических механизмов развиваются окислительный стресс, воспаление, митохондриальная дисфункция, нарушение экспрес-

¹⁴ Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Яхно Н.Н. и др. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической невропатии: междисциплинарный консенсус экспертов // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № 4. С. 305–327.

¹⁵ Brennan M.B., Hess T.M., Bartle B. et al. Diabetic foot ulcer severity predicts mortality among veterans with type 2 diabetes // J. Diabetes Complications. 2017. Vol. 31. № 3. P. 556–561.

¹⁶ 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.

¹⁷ Spiess K.E., Sansosti L.E., Meyr A.J. Diabetic driving studies – part 2: a comparison of brake response time between drivers with diabetes with and without lower extremity sensorimotor neuropathy // J. Foot Ankle Surg. 2017. Vol. 56. № 3. P. 573–576.

¹⁸ Rogers L.C., Snyder R.J., Joseph W.S. Diabetes-related amputations: a pandemic within a pandemic // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 2020. Vol. 20. P. 248.

¹⁹ Pitocco D., Viti L., Santoliquido A. et al. Diabetic neuropathy: a risk factor for severe COVID-19? // Acta Diabetol. 2021. Vol. 58. № 5. P. 669–670.

IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов
«Инновационные технологии в эндокринологии»

сии генов, апоптоз и эндотелиальная дисфункция, что приводит к структурным и функциональным повреждениям периферических нервов.

В соответствии с современной классификацией диабетических невропатий 2019 г. выделяют диффузную невропатию, мононевропатию и радикулопатию, или полирадикулопатию. К диффузной невропатии относят дистальную и автономную невропатии. При этом различают дистальную невропатию с преимущественным поражением тонких нервных волокон (сенсорная), толстых нервных волокон (моторная) и смешанную. Тонковолокнистая ДПН относится к ранним формам заболевания, характеризуется наличием боли, нарушением болевой и температурной чувствительности. Для поражения толстых нервных волокон свойственна потеря защитной чувствительности. Поражение толстых нервных волокон является предиктором развития синдрома диабетической стопы.

К формам автономной диабетической невропатии относят кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную, судомоторную дисфункцию. Кардиоваскулярная автономная невропатия встречается у 20% пациентов с СД и является фактором неблагоприятного прогноза в отношении смертельного исхода и развития сердечно-сосудистых событий. Среди ее проявлений – ортостатическая гипотензия, снижение толерантности к физическим нагрузкам, периоперационная нестабильность, тахикардия, нарушение variability сердечного ритма²⁰.

При лечении пациентов с СД 1 типа необходимо учитывать такие факторы риска развития кардиоваскулярной автономной невропатии, как наличие артериальной гипертензии, ретинопатии, с СД 2 типа – наличие дислипидемии, ожирения, факта курения.

Диагноз «кардиоваскулярная автономная невропатия» устанавливается на основании электрокардиографии, тестов на фоне глубокого дыхания или пробы Вальсальвы, определения ортостатической гипотензии. При наличии пролиферативной ретинопатии пробу Вальсальвы проводить не рекомендуется в связи с риском кровоизлияния. Новым потенциальным маркером кардиоваскулярной автономной невропатии считается чувствительность барорефлекса. Нарушение чувствительности барорефлекса позволяет прогнозировать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с СД 2 типа наблюдается ранняя дисфункция барорефлекса²¹.

Как отметила К.В. Антонова, диагноз ДПН может быть поставлен после исключения других причин поражения периферических нервов. Кроме того, нужно помнить, что с диабетом ассоциирован целый ряд генетических неврологических заболеваний, для выявления которых требуются специальные методы исследований и консультация невролога.

Среди частых причин недиабетических невропатий указываются интоксикация алкоголем, онкологические заболевания, инфекции, дефицит витамина В₁₂, амилоидоз, применение лекарственных средств.

Переходя к теме профилактики и лечения ДПН, спикер отметила,

что на сегодняшний день в отношении профилактики развития ДПН у пациентов с СД 1 и 2 типов доказана роль модификации образа жизни. В ряде работ продемонстрировано, что физическая нагрузка улучшает выработку нейротрофинов, функцию нерва²².

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), опубликованных в 2017 г., отмечено, что основой профилактики синдрома диабетической стопы является поддержание целевых значений углеводного обмена. Эксперты IDF призывают всех практикующих врачей при выявлении невропатии назначать лечение как можно раньше, до появления язв на стопе. Кроме того, в рекомендациях с позиции доказательной медицины для терапии пациентов с ДПН признается целесообразным использование препаратов альфа-липоевой кислоты (АЛК).

Так, в исследовании DEKAN у больных СД 2 типа с нарушением variability сердечного ритма применение АЛК в течение четырех месяцев способствовало улучшению показателей variability частоты сердечных сокращений по сравнению с приемом плацебо²³.

В исследовании NATHAN 1 лечение АЛК в течение четырех лет привело к улучшению симптоматики, замедлению прогрессирования ДПН и снижению риска развития синдрома диабетической стопы. В ходе исследования также продемонстрированы высокий профиль безопасности

²⁰ Spallone V, Ziegler D., Freeman R. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 639–653.

²¹ Kaufmann H., Norcliffe-Kaufmann L., Palma J.-A. Baroreflex dysfunction // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. № 2. P. 163–178.

²² Böhnhof G.J., Herder C., Ziegler D. Diagnostic tools, biomarkers, and treatments in diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy // *Curr. Diabetes Rev.* 2021.

²³ Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie // Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

и хорошая переносимость лечения²⁴.

В метаанализе рандомизированных клинических исследований сравнивались разные методы лечения ДПН с помощью АЛК. Согласно результатам, по сравнению с плацебо общая оценка симптомов была снижена на 2,45 (при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -4,52– -0,39) при внутривенном введении 600 мг АЛК и на 1,95 (95% ДИ -2,89– -1,01) при пероральном приеме 600 мг АЛК. Таким образом, отмечено значительное улучшение симптомов ДПН на фоне терапии препаратом АЛК²⁵. Во многих исследованиях также изучались метаболические, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты АЛК. Установлено, что АЛК уменьшает проявления окислительного стресса, предотвращает образование конечных продуктов гликирования, а также оказывает противовоспалительный эффект.

Недавно опубликованы данные о влиянии АЛК на сывороточные уровни програнулина и маркеры воспаления при диабетической не-

вропатии. Програнулин может напрямую связываться с рецепторами фактора некроза опухоли α и оказывать противовоспалительное воздействие. Показано, что после приема АЛК в течение шести месяцев уровни програнулина в сыворотке значительно увеличивались, что сопровождалось клиническим улучшением состояния пациентов с ДПН²⁶. На сегодняшний день препарат АЛК Берлитион широко применяется в российской клинической практике. Согласно результатам исследований, инфузионная терапия препаратом Берлитион приводит к значительному снижению выраженности позитивных (боль, жжение, парестезии) и негативных (онемение, гипостезия) симптомов ДПН²⁷.

По другим данным, у 95,5% пациентов отмечалась статистически значимая клиническая эффективность Берлитиона в отношении снижения симптомов ДПН и улучшения вибрационной чувствительности²⁸.

Установлено, что более длительный (до 20 дней) внутривенный

капельный курс препаратом Берлитион 600 мг/сут эффективнее короткого (10 дней) курса в снижении симптомов ДПН. После 74 дней терапии препаратом Берлитион у пациентов с ДПН улучшились биохимические показатели крови, а именно: глюкозы, HbA1c, общего холестерина²⁹.

Рекомендуемая схема лечения Берлитионом следующая: 600 мг/сут внутривенно капельно в течение двух-трех недель, в дальнейшем – 600 мг/сут перорально. Длительность терапии (два – четыре месяца) устанавливается лечащим врачом.

Подводя итог, К.В. Антонова подчеркнула, что смертность среди лиц с тяжелыми осложнениями СД, прежде всего с изъязвлениями стопы, выше, чем среди пациентов с наиболее распространенными видами рака. Именно поэтому важной задачей является обнаружение диабетической невропатии на ранних стадиях для предотвращения ее прогрессирования, сохранения нормального качества и продолжительности жизни пациентов.

Пациент с диабетической невропатией и риском инсульта: не упустить время

Как отметил профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Владимир Владимирович ЗАХАРОВ, у пациентов с СД зна-

чимая роль в ухудшении общего состояния здоровья отводится неврологическим осложнениям, при которых поражается как центральная, так и периферическая нервная система.

К неврологическим осложнениям СД относятся снижение когнитивных функций, невропатии и инсульт.



Профессор, д.м.н.
В.В. Захаров

²⁴ 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.

²⁵ 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.

²⁶ Nadro B., Löhrincz H., Molnár A. et al. Effects of alpha-lipoic acid treatment on serum progranulin levels and inflammatory markers in diabetic neuropathy // *J. Int. Med. Res.* 2021. Vol. 49. № 5. ID 3000605211012213.

²⁷ 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.

²⁸ Храмлилин В.Н., Чазова Т.Е. Опыт клинического применения Берлитиона при диабетической периферической полинейропатии // *Сахарный диабет*. 2001. Т. 4. № 4. С. 46–51.

²⁹ Головачева В.А., Парфенов В.А. Диабетическая полиневропатия: оптимальная фармакотерапия и междисциплинарный подход // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Сахарный диабет»*. 2017. № 9. С. 14–21.

IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов
«Инновационные технологии в эндокринологии»

При СД периферическая нервная система повреждается на всех уровнях, что приводит к развитию разных видов заболеваний, в том числе дистальной симметричной полиневропатии, вегетативной невропатии, мононевропатии, радикулопатии.

В основе формирования неврологических нарушений у больных СД лежит системный дефект, связанный с нарушением трофики нервной ткани. Результаты современных исследований позволили предположить, что генетические факторы риска могут играть важную роль в развитии ДПН. Прежде всего это полиморфизм генов, связанных с эндотелиальной функцией, микроциркуляцией, обменом гомоцистеина, системами антиоксидантной защиты организма³⁰.

Наиболее значимыми негенетическими факторами риска развития диабетической невропатии признаны возраст, длительность диабета, уровень HbA1c и диабетическая ретинопатия¹⁰.

В половине случаев ДПН протекает бессимптомно, что затрудняет выявление патологии на ранних стадиях. Как правило, ДПН диагностируется только на последней стадии тяжелых осложнений, что приводит к ранней инвалидизации и значительному снижению качества жизни больных.

Нередко невропатия развивается уже на этапе предиабета (у лиц с нарушением толерантности к глюкозе и метаболическим синдромом). «Уже на этом этапе необходимо действовать на опережение, назначая профилактическое лечение

с целью предотвратить прогрессирование ДПН и развитие осложнений», – подчеркнул докладчик.

На сегодняшний день сформулированы общие диагностические критерии ДПН: невропатические жалобы и/или признаки, наличие СД, отсутствие других причин невропатии¹¹.

Для постановки диагноза «диабетическая невропатия» требуется наличие или жалоб, или объективных признаков. Таким образом, даже жалоб пациента на характерные симптомы (специфическую боль, парестезии, онемение) достаточно для постановки диагноза, поскольку в большинстве случаев на начальных стадиях ДПН поражения тонких волокон не проявляются никакими объективными неврологическими расстройствами и изменениями при проведении ЭНМГ.

В клинической практике для ранней диагностики ДПН целесообразно использовать Мичиганский опросник для скрининга невропатии. Его вопросы направлены на выявление субъективных ощущений пациентов, а также на оценку вибрационной чувствительности и ахиллова рефлекса.

Диабетическая ретинопатия является одним из наиболее распространенных микрососудистых осложнений, связанных с СД. Сосудистый механизм развития диабетической ретинопатии связывает ее с другим осложнением СД – диабетической микро- и макроангиопатией, а следовательно, с риском развития нарушений мозгового кровообращения. Установлена также связь между диабе-

тической ретинопатией и развитием когнитивных нарушений³¹.

Данные масштабного метаанализа 102 исследований с участием 698 782 пациентов продемонстрировали, что риск ишемического инсульта у больных СД в два раза выше, чем у лиц без СД, геморрагического инсульта – в полтора раза. Наличие СД ассоциировано с двукратным увеличением риска развития целого спектра сосудистых заболеваний, независимо от других традиционных факторов риска³².

Сахарный диабет также является фактором риска немых инфарктов³³.

Получены данные о том, что наличие СД может быть фактором риска прогрессирования изменений белого вещества (лейкоареоза)³⁴.

Особый интерес в связи со сказанным ранее могут представлять результаты исследования углеводного обмена в остром периоде инсульта. Так, из 238 поступивших в стационар с ишемическим или геморрагическим инсультом у большинства больных наблюдалось нарушение метаболизма глюкозы. У 20% диагноз СД был установлен ранее, у 16% – впервые в день инсульта. У 24% обнаружена нарушенная толерантность к глюкозе или гипергликемия натощак, у 20% – транзиторная гипергликемия. Только у 20% пациентов с инсультом имела место нормогликемия³⁵.

На сегодняшний день не вызывает сомнений связь гипергликемии с летальностью и инвалидизацией пациентов с инсультом. Согласно

³⁰ Zhao Y., Zhu R., Wang D., Liu X. Genetics of diabetic neuropathy: systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis // Ann. Clin. Transl. Neurol. 2019. Vol. 6. № 10. P. 1996–2013.

³¹ Cheng D., Zhao X., Yang S. et al. Association between diabetic retinopathy and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis // Front. Aging Neurosci. 2021. Vol. 13. ID 692911.

³² Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2215–2222.

³³ Vermeer S.E., Den Heijer T., Koudstaal P.J. et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study // Stroke. 2003. Vol. 34. № 2. P. 392–396.

³⁴ Gouw A.A., van der Flier W.M., Fazekas F. et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study // Stroke. 2008. Vol. 39. № 5. P. 1414–1420.

³⁵ Matz K., Keresztes K., Tatschl C. et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 4. P. 792–797.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

данным исследований, острая гипергликемия обуславливает повышенный риск госпитальной смертности и плохой функциональный исход после перенесенного ишемического инсульта³⁶.

По мнению профессора В.В. Захарова, основным методом профилактики и лечения неврологических осложнений СД является достижение и длительное поддержание оптимального гликемического контроля. В ряде исследований показано, что эффективный метаболический контроль у пациентов с СД 1 типа снижает риск развития ДПН на 78%, кардиальной вегетативной невропатии – на 45%³⁷.

Лечение больных СД с поражением нервной системы также предусматривает применение препаратов, воздействующих на патогенетические механизмы развития и прогрессирования ДПН. К таким препаратам относятся препараты АЛК (тиоктовой кислоты).

Альфа-липоевая кислота – антиоксидант прямого и непрямого действия. АЛК признана мощным перехватчиком свободных радикалов, она улучшает кровоснабжение нерва, обладает нейропротективными и нейротрофическими эффектами, подавляет активацию ядерного фактора κВ.

Эффективность АЛК (препарата Берлитион) доказана в международных рандомизированных клинических исследованиях. Установлено, что АЛК обеспечивает отчетливый положительный эффект в отношении невропатической симптоматики при ДПН, снижает выраженность болевого синдрома,

улучшает функциональное состояние периферических нервов³⁸.

Опубликованы новые данные о возможной эффективности АЛК в составе комплексной терапии пациентов с СД и COVID-19. Исследователи полагают, что благодаря способности снижать уровень окислительного стресса, предотвращать повреждение тканей и клеток АЛК может усиливать защиту от инфекции и поэтому играть важную роль в лечении пациентов с COVID-19³⁹. Для лечения и профилактики диабетической микроангиопатии эксперты международного научного сообщества также рекомендуют антитромбоцитарные препараты, такие как аспирин, клопидогрел и дипиридамола.

Дипиридамола (Курантил) расширяет сосуды, оказывает антитромботическое действие, улучшает целостность гематоэнцефалического барьера, тормозит образование провоспалительных цитокинов, уменьшая воспаление в эндотелии. Курантил улучшает мозговое кровообращение, тем самым оказывая положительный эффект на когнитивные функции. В литературе представлены данные, подтверждающие ангиопротективное действие дипиридамола для вторичной профилактики инсульта и транзиторной ишемической атаки⁴⁰.

Показано, что комбинация дипиридамола с ацетилсалициловой кислотой в 1,8 раза эффективнее снижает риск инсульта и смерти по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. Даже в виде монотерапии Курантил (дипиридамола) был эффективным

средством профилактики и лечения дисциркуляторной энцефалопатии, вторичной профилактики ишемического инсульта.

В нашей стране в соответствии с действующим стандартом лечения инфаркта мозга дипиридамола (Курантил) рекомендуется для вторичной профилактики ишемического инсульта⁴¹.

Следует отметить появление новых данных о противовирусных свойствах дипиридамола. Так, при анализе данных пациентов с COVID-19, получавших профилактическую антикоагулянтную терапию, добавление дипиридамола значительно увеличивало количество тромбоцитов и лимфоцитов. Дипиридамола подавлял репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* эффективнее, чем гидроксихлорохин⁴².

Заканчивая выступление, профессор В.В. Захаров еще раз отметил, что спектр неврологических осложнений СД включает когнитивные нарушения, инсульты и поражение периферических нервов. Эти нарушения часто протекают одновременно, поэтому можно предположить наличие общих патогенетических механизмов поражения центральной и периферической нервной системы, таких как перекисное окисление липидов, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, микроангиопатия. Приоритетным методом в лечении ДПН является назначение АЛК (препарата Берлитион). Для профилактики инсульта и уменьшения выраженности когнитивных нарушений целесообразно использовать дипиридамола (препарат Курантил). ☺

³⁶ Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview // *Stroke*. 2001. Vol. 32. № 10. P. 2426–2432.

³⁷ Martin C.L., Albers J.W., Pop-Busui R. et al. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 1. P. 31–38.

³⁸ Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.

³⁹ Cure E., Cumur Cure M. Alpha-lipoic acid may protect patients with diabetes against COVID-19 infection // *Med. Hypotheses*. 2020. Vol. 143. ID 110185.

⁴⁰ Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyrindamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? // *Pharmacol. Res.* 2014. Vol. 87. P. 144–150.

⁴¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2012 № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга».

⁴² Liu X., Li Z., Shuai Liu S. et al. Potential therapeutic effects of dipyrindamole in the severely ill patients with COVID-19 // *Acta Pharm. Sin. B*. 2020. Vol. 10. № 7. P. 1205–1215.



Базальная инсулиноterapia: инновации на пороге 100-летия

Инсулиноterapia является важной частью лечения большого числа пациентов с сахарным диабетом (СД). Однако ее эффективность во многом зависит от постоянства применения препаратов инсулина, что напрямую связано с приверженностью больных лечению. Рассмотрению новых возможностей в достижении долгосрочного контроля СД с помощью препаратов инсулинового ряда был посвящен симпозиум «Базальная инсулиноterapia: инновации на пороге 100-летия», организованный при поддержке компании Sanofi в рамках IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 22 сентября 2021 г.). На симпозиуме под председательством Марины Владимировны ШЕСТАКОВОЙ, академика Российской академии наук, д.м.н., директора Института диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, особый акцент был сделан на эффективности и безопасности инсулина гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®).



Профессор, д.м.н.
А.Ю. Майоров

Как известно, вакцинация взрослого населения осуществляется с целью защиты от тяжелых, нередко летальных инфекций¹⁻³. По словам Александра Юрьевича МАЙОРОВА, д.м.н., заведующего отделом прогнозирования и инноваций Института диабета, профессора кафедры диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образова-

Сахарный диабет и вакцинация – что важно не упустить из виду?

ния Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии), президента Российской диабетической ассоциации, рекомендации по вакцинации взрослых разрабатываются с учетом возраста, состояния здоровья, особенностей профессиональной деятельности, прививочного анамнеза и эпидемической ситуации в регионе или стране.

При сахарном диабете (СД) гипергликемия снижает иммунную защиту, что чревато повышением риска инфицирования. Развившаяся инфекция приводит к неконтролируемой гипергликемии, которая в свою очередь усугубляет течение инфекции⁴. Установлено, что неудовлетворительная компенсация диабета (гликированный гемоглобин (HbA1c) более 9%), возраст старше 65 лет, наличие ожирения и осложнений СД являют-

ся наиболее существенными факторами риска тяжелого течения и летальных исходов COVID-19⁵.

Наличием хронической гипергликемии также можно объяснить повышенный риск развития осложнений COVID-19, гриппа, пневмоний и гепатита В у больных СД. Известно, что гипергликемия поддерживает воспалительный процесс в организме. По оценкам экспертов, у пациентов с длительным течением сахарного диабета риск госпитализаций с пневмонией, развившейся на фоне гриппа или пневмококковой инфекции, на 25–75% выше.

Несмотря на давние рекомендации по применению многих вакцин, охват иммунизацией взрослого населения остается низким. В частности, основное возражение пациентов с СД против вакцинации от сезонного гриппа – «грипп не проблема, просто придется поболеть три дня»⁶,

¹ Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика 2018. Справочник. 13-е изд. М., 2018.

² Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Субботина К.А. и др. Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний у взрослых // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10. № 2. С. 5–16.

³ Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Алыева М.Х. и др. Проект национального календаря профилактических прививок взрослого населения в России // Профилактическая медицина. 2018. Т. 21. № 5. С. 28–34.

⁴ Butler S.O., Btaiche I.F., Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients // Pharmacotherapy. 2005. Vol. 25. № 2. P. 963–976.

⁵ Проект Клинических рекомендаций по сахарному диабету 2 типа у взрослых, 2021.

⁶ Verger P., Bocquier A., Vergélys C. et al. Flu vaccination among patients with diabetes: motives, perceptions, trust, and risk culture – a qualitative survey // BMC Public Health. 2018. Vol. 18. № 1. P. 569.



Сателлитный симпозиум компании Sanofi

однако мало кто задумывается о том, что инфицирование гриппом, как было отмечено ранее, может вызвать значительную гипергликемию.

Низкий охват иммунизацией взрослого населения обусловлен как большим количеством мифов, связанных с рисками вакцинации, так и условной ее добровольностью. Все, что происходит не по доброй воле, воспринимается как нечто навязанное, а навязанное – как потенциально опасное. Среди социально-психологических факторов, повышающих сопротивление иммунизации, следует выделить недоверие официальным источникам информации, антирекламу со стороны конкурентов (Social Media Marketing), поддержку протестных настроений значимым социальным окружением, общий критический настрой интернет-сообщества. Необходимо признать, что на сегодняшний день интернет-сообщество является одним из главных источников формирования мнения, в том числе о вакцинации.

Для того чтобы преодолеть такое сопротивление, необходима аргументированная информация из официальных источников со статистикой по вакцинированным/невакцини-

рованным, заболевшим/незаболевшим, проценту летальности у вакцинированных/невакцинированных и т.д. При этом она должна исходить из источников, пользующихся наибольшим доверием населения, в том числе с профильных сайтов для пациентов (diabetoved.ru). В случае пациентов с СД информация должна поступать от известных эндокринологов. Преодолеет сопротивление также можно с помощью неофициальных источников, например через сообщества пациентов или школы диабета, на которых в формате свободной дискуссии обсуждаются плюсы и минусы вакцинации. Не следует преуменьшать в этом процессе роль врача, верящего в пользу вакцины и умеющего убедить в этом пациента. Задача врача – аккуратно, без навязывания подчеркнуть преимущества и нивелировать риски вакцинации. При этом важно приводить релевантные для пациента доводы.

В настоящее время взрослым больным СД показана вакцинация от COVID-19, гриппа, пневмококковой пневмонии, гепатита В^{5,7}. Противопоказаниями к вакцинации считаются такие острые осложнения СД 2 типа, как диабетический

кетоацидоз, гиперосмолярное гипергликемическое состояние, лактатацидоз, тяжелая гипогликемия. Осторожность в принятии решения о проведении вакцинации требуется в отношении пациентов с выраженной декомпенсацией диабета.

По оценкам экспертов, вакцинация от гриппа может сократить число госпитализаций и смертей среди пожилых лиц с диабетом на 45 и 38% соответственно. Эффективность вакцины от пневмококковой пневмонии пока обсуждается. В ряде наблюдательных исследований она была эффективной в 80% случаев. Серия из трех доз вакцины против гепатита В показала эффективность в 75% случаев.

В обновленных российских рекомендациях по СД 1 и 2 типов указано, что важность плановой вакцинации для взрослых больных СД повысилась в связи с пандемией COVID-19. Для вакцинации от COVID-19 можно использовать любую доступную российскую вакцину (Спутник V, ЭпиВакКорона, КовиВак, Спутник лайт). Прививка не обеспечит 100%-ную защиту от заражения, но она уменьшит тяжесть течения болезни, вероятность госпитализации и развития серьезных осложнений.

Инновационные технологии в реальной клинической практике

По мнению Вадима Валерьевича КЛИМОНТОВА, д.м.н., заместителя руководителя Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск), в последние десятилетия в биологии и медицине наблюдается настоящий информационный взрыв. Сегодня в крупнейшей системе базы данных PubMed опубликовано более 30 млн научных статей,

из них 700 тыс. посвящены СД. Появлению такого количества работ способствует использование искусственного интеллекта, представляющего собой совокупность технологий для анализа данных. Наиболее часто искусственный интеллект применяется в изучении рака, депрессии, болезни Альцгеймера, сердечной недостаточности и сахарного диабета⁸.

Одним из примеров использования искусственного интеллекта являются построенные с помощью тест-майнинга (test



Д.м.н.
В.В. Климонтов

mind) научных публикаций молекулярно-генетические сети гипергликемии, гипогликемии и вариабельности гли-

⁷ American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021 // Diabetes Care. 2021. Vol. 44. Suppl. 1. P. S15–S33.

⁸ Guo Y., Hao Z., Zhao S. et al. Artificial intelligence in health care: bibliometric analysis // J. Med. Internet. Res. 2020. Vol. 22. № 7. P. e18228.

IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов
«Инновационные технологии в эндокринологии»

кемии. Установлено, что сеть гипергликемии включает 645 генов/белков, сеть гипогликемии – 141 ген/белок, сеть варибельности гликемии – 37 генов/белков. Последующий анализ сети варибельности гликемии показал наличие связи между максимальной экспрессией генов и тканями- и органами-мишенями при СД, такими как сердце и сосуды, поджелудочная железа, жировая ткань, мышцы, желудочно-кишечный тракт, почки, сетчатка глаза, нервы. Построенные затем генные сети, связанные с осложнениями СД (сердечно-сосудистые заболевания, диабетическая нефропатия, ретинопатия, нейропатия), позволили выявить биологические процессы, а именно: воспалительный ответ, регуляция артериального давления, стимуляция ангиогенеза, регуляция синтеза оксида азота, старение, регуляция внутриклеточных сигнальных путей, ответ на медикаментозную терапию, межклеточные сигналы и т.д.⁹ Таким образом, продолжают накапливаться данные о варибельности гликемии как самостоятельном предикторе осложнений СД. В вышедшей в свет в 2021 г. статье «Варибельность глюкозы: как это работает?» были продемонстрированы связанные с варибельностью гликемии биохимические, патофизиологические и внутриклеточные процессы¹⁰. Эти данные еще раз подтверждают важность оценки всего многообразия уровня глюкозы у больных СД,

тем более что для этого на сегодняшний день имеются все технические возможности.

Ровно полвека прошло с момента создания первого глюкометра, отличавшегося низкой точностью и малой мобильностью. Продолжавшиеся разработки способствовали созданию более совершенных приборов с технологиями непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), в связи с чем значительно возрос интерес к изучению варибельности глюкозы.

Какие критерии следует использовать для анализа данных НМГ? В настоящее время предложено порядка 100 индексов гликемического контроля, однако многие их признаки тесно коррелируют друг с другом и со средним уровнем глюкозы.

Сегодня есть понимание, что время нахождения в целевом диапазоне (time in range – TIR) – важнейший предиктор смерти. Согласно результатам проспективного исследования, TIR напрямую связано с общей и сердечно-сосудистой смертностью у пациентов с СД 2 типа – чем меньше TIR, тем выше смертность¹¹. Немаловажно, что показатель смертности от всех причин у пациентов на инсулинотерапии был выше в 1,33 раза, у не получавших инсулин – в 2,06 раза.

У пациентов с СД 1 типа время нахождения в диапазоне гипергликемии (time above range – TAR) ассоциировано с нарушением развития мозга. В проспективном исследовании у 144 детей

с СД 1 типа и 72 детей без диабета с помощью магнитно-резонансной томографии и когнитивных тестов в 6, 8, 10 и 12 лет оценивали IQ и объем мозга, а также время нахождения в диапазоне гипергликемии. Снижение IQ и объема мозга у детей с СД 1 типа зависело от TAR¹².

В международный консенсус по непрерывному мониторингу гликемии 2017 г. включены 14 ключевых метрик для характеристики гликемического контроля. В его основу заложены две концепции: концепция процента времени нахождения гликемии в определенных диапазонах, которая оценивает варибельность глюкозы, и собственно варибельность гликемии в виде коэффициента варибельности (CV). Значение CV менее 36% свидетельствует о стабильном контроле глюкозы. Однако немаловажны и показатели гликемического контроля в разные периоды суток¹³.

Согласно международному консенсусу 2019 г. по анализу времени нахождения в диапазонах, сначала корректируется диапазон гипогликемии (time below range)¹⁴. Кроме того, может быть применен пошаговый подход к оптимизации контроля, например пошаговое повышение TIR на 5% (исключая беременных).

Непрерывное мониторирование гликемии у больных СД, особенно на инсулинотерапии или терапии, ассоциированной с высоким риском развития гипогликемии, позволяет повысить приверженность лечению и добиться контроля над заболеванием.

⁹ Saik O.V., Klimontov V.V. Bioinformatic reconstruction and analysis of gene networks related to glucose variability in diabetes and its complications // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21. № 22. P. 8691.

¹⁰ Klimontov V.V., Saik O.V., Korbut A.I. Glucose variability: how does it work? // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. № 15. P. 7783.

¹¹ Lu J., Wang C., Shen Y. et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study // Diabetes Care. 2021. Vol. 44. № 2. P. 549–555.

¹² Mauras N., Buckingham B., White N.H. et al. Impact of type 1 diabetes in the developing brain in children: a longitudinal study // Diabetes Care. 2021. Vol. 44. № 4. P. 983–992.

¹³ Danne T., Nimri R., Battelino T. et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 12. P. 1631–1640.

¹⁴ Battelino T., Danne T., Bergental R.M. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range // Diabetes Care. 2019. Vol. 42. № 8. P. 1593–1603.



Сателлитный симпозиум компании Sanofi

В настоящее время проводится 12-недельное рандомизированное контролируемое исследование InRange, в котором сравниваются эффекты инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина деглудек 100 ЕД/мл в отношении времени нахождения уровня глюкозы в целевом диапазоне и вариабельности по данным непрерывного мониторингирования глюкозы у пациентов с СД 1 типа¹⁵.

Далее спикер представил результаты собственного одноцентрового ретроспективного исследования в условиях реальной клинической практики по оценке времени нахождения в целевом диапазоне у больных СД 1 типа на фоне терапии инсулинами гларгин 300 ЕД/мл и гларгин 100 ЕД/мл. В исследование был включен 171 больной в возрасте от 18 до 65 лет с длительностью заболевания более года. Все они получали базис-болюсную терапию инсулином гларгин 100 ЕД/мл (Лантус СолоСтар®) или инсулином гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®). Обязательное требование – наличие данных НМГ не менее чем за 72 часа.

Первичной конечной точкой был процент значений глюкозы, находящихся в целевом диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л) в ночные часы (0.00–05.59). В качестве вторичных конечных точек выбраны процент целевых значений глюкозы в дневные часы (06.00–23.59), процент целевых значений глюкозы в диапазоне выше целевого в ночные и дневные часы и процент целевых значений в диапазоне ниже целевого в дневные и ночные часы.

Исследование показало, что значение TIR в ночные часы на фоне терапии инсулином гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®) в среднем было на 13% выше ($p=0,009$), чем при использовании инсулина гларгин 100 ЕД/мл (Лантус СолоСтар®). При этом показатели в отношении TIR в дневные часы в обеих группах были сопоставимы. Кроме того, у получавших инсулин гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®) TAR (время выше целевого диапазона) в ночные часы было на 15% меньше ($p=0,02$), чем у получавших инсулин гларгин 100 ЕД/мл (Лантус СолоСтар®).

В ретроспективном многоцентровом исследовании OneCARE с использованием данных НМГ сравнивались эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®) и инсулина деглудек 100 ЕД/мл у 199 взрослых пациентов с СД 1 типа после перевода с аналогов базального инсулина первого поколения¹⁶. Согласно полученным данным, у получавших терапию инсулином гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®) время нахождения в целевом диапазоне в ночное время было в среднем на 6% выше, чем у применявших инсулин деглудек 100 ЕД/мл.

По мнению В.В. Климонтова, на современном этапе в диабетологии происходят колоссальные изменения, наблюдается смена парадигм, а конфликт парадигм, согласно высказыванию американского ученого Т. Куна, это конфликт и разных систем ценностей, и разных способов решения задач, и разных способов измерения и наблюдения явления, и разных практик.

Базальная инсулинотерапия у пациентов высокого риска: есть ли выход?

В начале выступления Гагик Радикович ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы НМИЦ эндокринологии, высказал твердое убеждение в том, что приближающееся 100-летие открытия инсулина и эволюции инсулинотерапии не умаляет значения эволюции технологии мониторинга уровня глюкозы. Не случайно основоположник диабетологии Э. Джослин утверждал, что «...инсулинотерапия – потеря времени и средств, если больной не проводит самоконтроль».

Безусловно, без проведения самоконтроля невозможно говорить об эффективной инсулинотерапии. Этот постулат не вызывает сомнения при лечении СД 1 типа. Однако в инициации и оптимизации инсулинотерапии при СД 2 типа прослеживаются клиническая инертность и другой уровень участия больного в процессе лечения. Несмотря на эволюцию пероральных сахароснижающих препаратов и подходов к лечению СД 2 типа, следует признать, что многим больным СД 2 типа своевремен-



Профессор, д.м.н.
Г.Р. Галстян

ная инсулинотерапия жизненно необходима.

Результаты многих исследований подтверждают преимущество раннего добавления инсулина

¹⁵ Battelino D.T., Bosnyak Z. Comparison of the second-generation basal insulin analogues glargine 300 U/mL and degludec 100 U/mL in persons with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring-study // Diabetes Ther. 2020. Vol. 11. № 4. P. 1017–1027.

¹⁶ Conget I. Effectiveness and safety of Gla-300 vs IDeg-100 evaluated with continuous glucose monitoring profile, in adults with type 1 diabetes in routine clinical practice in Spain: OneCARE study // EASD, 2020. Poster presentation 670.

IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов
«Инновационные технологии в эндокринологии»

к пероральной сахароснижающей терапии при недостаточной эффективности последней. В частности, в исследовании GRADE сравнивалась эффективность добавления сульфонилмочевины (глимепирида), агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) (лираглутида), ингибитора дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (ситаглиптина) или инсулина гларгин в качестве второго компонента к метформину с точки зрения управления гликемией¹⁷.

Основанием для включения инсулина гларгин в качестве второй опции стали результаты исследования ORIGIN. Анализ данных, полученных в исследовании ORIGIN, показал, что ранее назначение инсулина гларгин характеризуется долгосрочной сердечно-сосудистой безопасностью¹⁸.

В исследование GRADE, длительность которого составила более пяти лет, были включены 5047 больных СД 2 типа. Длительность заболевания составляла менее десяти лет. Уровень HbA1c на фоне терапии метформинном превышал 6,8%. Пациенты были рандомизированы на группу терапии инсулином (n = 1263), группу терапии производным сульфонилмочевины (n = 1254), группу терапии агонистом рецепторов ГПП-1 (n = 1262) и группу терапии ингибитором ДПП-4 (n = 1268). Инсулин гларгин в качестве препарата второй линии терапии СД 2 типа продемон-

стрировал преимущество над пероральными сахароснижающими препаратами в долгосрочном управлении гликемией.

По словам профессора Г.Р. Галстяна, на сегодняшний день получено недостаточно данных об эффективности CGM-технологий при СД 2 типа. Так, в исследовании J. Lu и соавт. с участием 6225 взрослых пациентов с СД 2 типа проводилась оценка частоты общей и сердечно-сосудистой смерти в зависимости от времени нахождения в целевом диапазоне¹⁹. Отношение риска общей смертности при 70%-ном TIR было выбрано в качестве референсного значения. У пациентов с более низким процентом времени нахождения в целевом диапазоне риск сердечно-сосудистой и общей смерти оказался более высоким.

Далее профессор Г.Р. Галстян охарактеризовал подгруппы популяции с риском развития гипогликемии, акцентировав внимание участников симпозиума на таких трех важных факторах, как возраст, длительность терапии инсулином и почечная недостаточность²⁰. Установлено, что у пациентов с СД 1 типа со значительным увеличением частоты случаев тяжелой гипогликемии ассоциирована длительность заболевания более 15 лет, у пациентов с СД 2 типа – длительность заболевания более пяти лет²¹. Выявлена также тенденция к некоторому снижению случаев симптоматической гипоглике-

мии у больных СД 1 типа с длительностью заболевания более 15 лет. По мнению докладчика, это свидетельствует о том, что длительность диабета лишает пациента возможности адекватно реагировать на состояние гипогликемии.

Как известно, с увеличением продолжительности жизни увеличивается когорта пожилых пациентов с СД 2 типа, которым инсулинотерапия назначается как единственная терапевтическая опция, способствующая управлению заболеванием. В исследовании по оценке активности симптоматики гипогликемии в зависимости от возраста было продемонстрировано, что активность гипогликемических симптомов у пожилых существенно отстает от таковой у молодых²².

Важным фактором риска развития тяжелых гипогликемий признано также нарушение функции почек. Так, в ходе проведения эпидемиологического исследования была установлена прямая корреляция между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и потребностью в инсулине. При снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² потребность в инсулине у больных СД 1 типа снижалась на 38%, у больных СД 2 типа – на 51%²³.

По словам докладчика, на сегодняшний день инсулин гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®) и инсулин деглудек 100 ЕД/мл считаются самыми безопасными в отношении риска развития

¹⁷ Wexler D.J., Krause-Steinrauf H., Crandall J.P. et al. Baseline characteristics of randomized participants in the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE) // *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42. № 11. P. 2098–2107.

¹⁸ ORIGIN Trial Investigators. Cardiovascular and Other Outcomes Postintervention With Insulin Glargine and Omega-3 Fatty Acids (ORIGINALE) // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 5. P. 709–716.

¹⁹ Lu J., Wang C., Shen Y. et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study // *Diabetes Care*. 2021. Vol. 44. № 2. P. 549–555.

²⁰ Frier B.M. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008. Vol. 24. № 2. P. 87–92.

²¹ UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. № 6. P. 1140–1147.

²² Matyka K., Evans M., Lomas J. et al. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 2. P. 135–140.

²³ Biesenbach G., Raml A., Schmekal B., Eichbauer-Sturm G. Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients // *Diabet. Med.* 2003. Vol. 20. № 8. P. 642–645.

УВЕРЕННОЕ ДВИЖЕНИЕ К ЦЕЛИ



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



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



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

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

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

ПССП - пероральные сахароснижающие препараты
аГПП-1 - агонисты глюкозоподобного пептида-1

1. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):2147-2154.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения Туджео SoloStar[®].

Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео SoloStar[®]. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штамм K12), и имеет высокую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео SoloStar[®] – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (м-крэзол) – 2,70 мг, цинка хлорид-0,19 мг (соответствует 0,09 м г цинка), глицерол (85%)–20мг, натрия гидроксид-до pH 4,0, хлористоводородная кислота-до pH 4,0, вода для инъекций - до 1,0 мл. Показания к применению: сахарный диабет у пациентов 6 лет и старше, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: препарат Туджео SoloStar[®] следует вводить подкожно 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедра. Места инъекций должны чередоваться в пределах рекомендуемых областей для введения препарата для того, чтобы снизить риск развития липодистрофии и локализованного кожного амилоидоза. Не допускается введение препарата в места липодистрофии и локализованного кожного амилоидоза. Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и только под медицинским наблюдением. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео SoloStar[®] нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином и разводить, он не предназначен для внутривенного введения и для введения с помощью инсулиновой помпы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео SoloStar[®] после первого применения – 4 недели. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных веществ препарата; возраст до 6 лет. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов с нарушением функции почек, тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может быть уменьшена. При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови. Если инсулин был заморожен, его использовать нельзя, а шприц-ручку следует утилизировать. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Лекарственные средства, которые могут увеличить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССП, ингибиторы АПФ, салицилаты, дигопиримид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропиксифен, сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикоиды, даназол, диазоксид, дурерин, симпатомиметики; глюкоза, изоноэпидуральный феноксиан, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, эстрогены и гестагены, ингибиторы протазы и этилицины, нейрпептики. При применении препарата в комбинации с инсулином сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов с риском развития сердечной недостаточности. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению препарата Туджео SoloStar[®] у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео SoloStar[®] при беременности. Побочные действия: гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекций может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. При применении инсулина отмечались случаи локализованного кожного амилоидоза. Имеются сообщения о развитии гипертонии при повторных инъекциях в область кожного амилоидоза. При внезапном изменении места инъекции на неповрежденный участок сообщалось о развитии гипогликемии. Постоянная смена мест инъекций в пределах областей тела, рекомендуемых для введения инсулина, может способствовать уменьшению выраженности этой реакции и предотвратить её развитие. Другие нечастые, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни тяжелой гипогликемии. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются путем приема внутрь быстро усваиваемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE04. Срок годности: 2,5 года.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
MAT-RU-2102722-1.0-06.2021





гипогликемий и должны применяться у больных СД с высоким риском развития гипогликемических состояний.

Профессор Г.Р. Галстян представил данные промежуточного анализа результатов исследования ATOS – международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования эффективности и безопасности инсулина гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®) в течение 12 месяцев у пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших инсулин²⁴. Первичная конечная точка – доля пациентов, достигших заранее определенного индивидуального уровня HbA1c к шестому месяцу терапии. Вторичные конечные точки: динамика уровня HbA1c через три и 12 месяцев, глюкозы плазмы натощак, глюкозы по данным самоконтроля через три, шесть и 12 месяцев и безопасность терапии.

Всего в исследование ATOS были включены 4527 участников, средний возраст которых составил $57,2 \pm 10,8$ года, длительность заболевания – более девяти лет. У 40% имела место избыточная масса тела (индекс массы тела – $30\text{--}35$ кг/м² и более). Все пациенты получали пероральную сахароснижающую терапию, 24% из них – трехкомпонентную. Средний уровень HbA1c составлял $9,3 \pm 1,0\%$.

Для 70,3% больных в качестве индивидуального целевого уровня HbA1c определен уровень в диапазоне 7,0–7,5%, для 13,7% – менее 7,0%, для 11,9% – в пределах 7,5–8,0%, для 4,2% – 8,0% и более.

Только 25,1% пациентов, включенных в исследование, через шесть месяцев достигли индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина. Динамика HbA1c оценивалась вместе с изменением дозы базального инсулина. На старте средняя доза

инсулина составляла 14,4 ЕД, через три месяца – 19,6 ЕД, через шесть месяцев – 22,0 ЕД и практически не изменилась через 12 месяцев – 23,7 ЕД. Представленные дозы были ниже доз базального инсулина, используемых в рандомизированных клинических исследованиях, что свидетельствовало об очень медленной, субоптимальной титрации дозы базального инсулина.

Применение инсулина гларгин 300 ЕД/мл в условиях рутинной клинической практики характеризовалось низкими показателями гипогликемии – только 0,04% участников сообщили о тяжелой гликемии через шесть и 12 месяцев. В целом частота документально подтвержденной симптоматической гликемии ($\leq 3,9$ и $< 3,0$ ммоль/л) и тяжелой ночной гликемии была очень низкой и практически не различалась через шесть и 12 месяцев терапии (0,2, 0,07 и 0,02% соответственно). Российская когорта участников исследования ATOS была представлена 1493 пациентами с СД 2 типа в возрасте $60,9 \pm 9,1$ года. Значительная доля из них (44,5%) имела стаж заболевания десять лет и более. Порядка 80% получали двухкомпонентную и трехкомпонентную пероральную сахароснижающую терапию, однако уровень гликированного гемоглобина оставался высоким – 9,3%. Врачами был определен индивидуальный целевой уровень HbA1c: 10,3% специалистов декларировали индивидуальный уровень HbA1c менее 7,0%, 62,7% – от 7,0 до 7,5%.

Согласно полученным результатам, 25,9% пациентов достигли индивидуального целевого уровня HbA1c через шесть месяцев, 53,3% – через 12 месяцев. Через шесть месяцев терапии среднесуточная доза базального инсулина составила 23,6 ЕД, через 12 месяцев – 26,0 ЕД. Через

шесть месяцев уровень глюкозы плазмы натощак снизился до 7,2 ммоль/л, через 12 месяцев – до 6,8 ммоль/л. Был также продемонстрирован хороший профиль безопасности инсулина Туджео СолоСтар® в отношении риска развития гипогликемий – о тяжелой гипогликемии через шесть и 12 месяцев сообщили 0,07 и 0,13% участников исследования соответственно.

Важно, что добавление в схему лечения Туджео СолоСтар® сопровождалось низким риском любых, в том числе ночных, гипогликемий²⁴.

«В России в условиях реальной клинической практики назначение инсулина гларгин 300 ЕД/мл пациентам с сахарным диабетом 2 типа приводит к улучшению гликемического контроля с низким риском развития гипогликемий, однако только в половине случаев достигается индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина, что, безусловно, связано с недостаточной титрацией дозы базального инсулина», – подчеркнул профессор Г.Р. Галстян в заключение.

Заключение

Подводя итог, академик М.В. Шестакова отметила, что для предупреждения прогрессирования СД и формирования его осложнений особое значение имеет своевременная инициация терапии и ее последующая интенсификация. Применение инсулина гларгин 300 ЕД/мл с достоверно меньшим риском развития гипогликемий и возможностью гибко адаптировать время инъекции с учетом особенностей образа жизни пациентов может способствовать повышению приверженности лечению и в конечном итоге долгосрочному контролю СД. 🌐

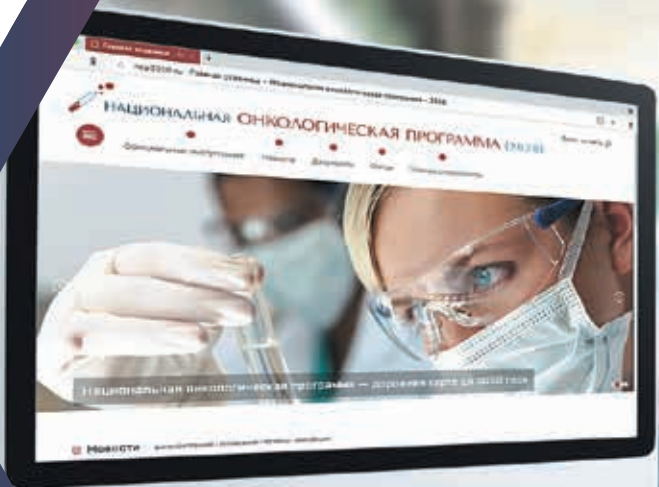
²⁴ Galstyan G., Bhansali A., Vargas-Uricoechea H. et al. Real-world effectiveness and safety of insulin glargine 300 U/mL (gla-300) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (T2DM): interim analysis of the ATOS study // Diabetes. 2020. Vol. 69. Suppl. 1. Poster 1028-P.



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии





Возможно ли сочетание прогнозоцентричного и глюкозоцентричного подходов к терапии сахарного диабета 2 типа?

В последней декаде сентября в Москве прошел IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». В его рамках состоялся симпозиум, организованный при поддержке компании «Штада», на котором обсуждалась возможность сочетания двух подходов к терапии сахарного диабета 2 типа благодаря применению фиксированной комбинации пиоглитазона и алоглиптина.

Пиоглитазон и алоглиптин: экономически выгодная кардиопротективная комбинация для терапии сахарного диабета 2 типа

Профессор медицины, руководитель отделения сахарного диабета Научного центра здравоохранения Техасского университета в Сан-Антонио (США) Ральф ДеФРОНЗО (Ralph DeFRONZO) рассказал о преимуществах комбинированной терапии пиоглитазоном и алоглиптином. Три десятилетия назад понимание патогенетических механизмов сахарного диабета (СД) было очень примитивным. Считалось, что СД – генетически обусловленное заболевание. Именно гены отвечают за развитие инсулинорезистентности клеток печени и мышечной ткани. На ранних этапах β -клетки для компенсации инсулинорезистентности начинают секретировать достаточный объем инсулина. По мере прогрессирования патологии функция β -клеток нарушается, что приводит к повышенному глюконеогенезу. В результате печень синтезирует меньше гликогена, избыточно продуцируя глюкозу, что приводит к нарушению гликемии натощак. Вследствие дисфункции

β -клеток постепенно снижается секреция инсулина, вызывая относительный дефицит инсулина, одновременно с этим усиливается инсулинорезистентность периферических тканей. Это приводит к возникновению постпрандиальной гипергликемии. В 1987 г. профессор Р. ДеФронзо назвал этот патофизиологический механизм триадой¹. В 2008 г. триада была расширена им до зловещего октета². К нарушению функции β -клеток, инсулинорезистентности печени и мышечной ткани были добавлены увеличение липолиза, снижение инкретинового эффекта, повышение реабсорбции глюкозы почками, снижение утилизации глюкозы тканями, усиление глюконеогенеза, увеличение секреции глюкагона α -клетками, снижение секреции инсулина, дисфункция нейротрансмиттерной передачи на уровне центральной нервной системы. Чтобы воздействовать на большее количество патогенетических звеньев, требуется назначение комбинированной терапии. Кроме того,

при выборе препаратов необходимо учитывать патологические отклонения у конкретного пациента, что обеспечит эффективное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). И наконец, важно начинать лечение на ранних этапах сахарного диабета, чтобы замедлить прогрессирование дисфункции β -клеток.

Британское проспективное исследование UKPDS стало первым исследованием, продемонстрировавшим важность адекватного гликемического контроля³. В нем приняло участие более 4000 пациентов. Одни больные получали диету и физические нагрузки. В данной группе с течением времени уровень HbA1c увеличивался из-за нарастающей дисфункции β -клеток. Другие пациенты принимали глибенкламид – препарат из группы производных сульфонилмочевины. Сульфонилмочевина стимулирует секрецию инсулина β -клетками, поэтому в течение первого года терапии уровень HbA1c снижался, однако в дальнейшем наблюдалось его повышение. Отсутствие долгосрочного эффекта объяснялось дальнейшим истощением β -клеток на фоне терапии производными сульфонилмочевины. Еще одна группа пациентов

¹ DeFronzo R.A. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM // Diabetes. 1988. Vol. 37. № 6. P. 667–687.

² DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Diabetes. 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.

³ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.



Сателлитный симпозиум компании «Штада»

получала метформин. Препарат воздействует на клетки печени, снижает глюконеогенез, но не влияет на инсулинорезистентность мышечной ткани и на функцию β -клеток. Через год от начала терапии отмечалось постепенное увеличение уровня HbA1c.

Несмотря на такие результаты в отношении динамики значений HbA1c, терапия сульфонилмочевинной и метформином способствовала снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 37%.

Результаты исследования UKPDS свидетельствовали о том, что использование одного сахароснижающего перорального препарата не позволяет сохранить низкий уровень HbA1c в долгосрочной перспективе. Поэтому исследователи в схему терапии глибенкламидом добавили метформин и наоборот. Через 15 лет на фоне комбинированной терапии значения HbA1c достигли 8,5%.

Лучшие результаты в отношении динамики HbA1c, в том числе в долгосрочной перспективе, демонстрируют тиазолидиндионы, независимо от того, какой препарат используется – пиоглитазон или росиглитазон. Это было подтверждено в многочисленных исследованиях, в числе которых исследования PERISCOPE, RECORD, ADOPT и CHICAGO^{4, 5}. Основной причиной такого эффекта признано мощное воздействие обоих препаратов на β -клетки.

Была проведена серия исследований чувствительности тканей к инсулину при приеме сахароснижающих препаратов^{6, 7}. Для оценки исполь-

зовали эугликемический клэмп-тест. Установлено, что росиглитазон и пиоглитазон способствовали повышению чувствительности тканей к инсулину на 40–45% через полгода. Таким образом, тиазолидиндионы – мощные сенсбилизаторы, которые повышают чувствительность клеток к инсулину в мышцах и адипоцитах и самое главное – улучшают секрецию инсулина за счет улучшения функции β -клеток.

В настоящее время в США и других странах мира зарегистрирован только один представитель класса тиазолидиндионов – пиоглитазон.

Установлено, что пиоглитазон помимо контроля гликемии играет важную антиатерогенную роль. Первое исследование, в котором был продемонстрирован антиатерогенный эффект препарата, – это исследование PROactive⁸. Оно проводилось в 19 европейских странах. Всего в него были включены 5238 пациентов с СД 2 типа, у которых в анамнезе был инфаркт миокарда или инсульт. Первичная конечная точка определена как достижение основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), включавших смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инсульт и инфаркт миокарда. Отношение рисков в отношении достижения MACE на фоне приема пиоглитазона составило 0,84, то есть препарат способствовал снижению рецидива ССЗ на 16%. В частности, в рамках исследования PROactive риск повторного инсульта уменьшился на 48%.

В ряде исследований пиоглитазон назначался пациентам, получавшим метформин либо производные сульфонилмочевины и не имевшим ССЗ в анамнезе, то есть речь шла о первичной профилактике сердечно-сосудистой патологии. Метаанализ результатов исследований, проведенный экспертами Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA), свидетельствовал о том, что отношение рассматриваемого риска для пиоглитазона составило 0,75, то есть на фоне приема пиоглитазона риск развития сердечно-сосудистых осложнений снизился на 25%.

В исследовании IRIS были включены пациенты, у которых за последние полгода случилась транзиторная ишемическая атака либо инсульт, при этом у них не был диагностирован СД (индекс инсулинорезистентности превышал три балла, средний уровень HbA1c составлял 5,8)⁹. У данных больных терапия пиоглитазоном способствовала снижению рецидива инсульта на 24%.

В исследовании в условиях реальной клинической практики, в ходе которого анализировались медицинские базы данных Финляндии, Швеции и Великобритании, было выявлено 31 333 пациента с СД 2 типа, получавших пиоглитазон¹⁰. Для сравнения было отобрано такое же количество больных СД 2 типа, которые получали другие сахароснижающие препараты. Обе группы были сопоставимы

⁴ DeFronzo R.A., Inzucchi S., Abdul-Ghani M. et al. Pioglitazone: the forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2019. Vol. 16. № 2. P. 133–143.

⁵ De Flines J., Scheen A.J. Glitazones and congestive heart failure: update on PROactive, ADOPT, DREAM and RECORD clinical trials // *Rev. Med. Suisse.* 2007. Vol. 3. № 122. P. 1876, 1878–1883.

⁶ Miyazaki Y., Glass L., Triplitt C. et al. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in type II diabetic patients // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44. № 12. P. 2210–2219.

⁷ Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M. et al. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. № 4. P. 710–719.

⁸ Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J.A. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9493. P. 1279–1289.

⁹ Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L. et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 14. P. 1321–1331.

¹⁰ Strongman H., Christopher S., Majak M. et al. Pioglitazone and cause-specific risk of mortality in patients with type 2 diabetes: extended analysis from a European multidatabase cohort study // *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2018. Vol. 6. № 1. P. e000481.

IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов
«Инновационные технологии в эндокринологии»

по возрасту, продолжительности диабета, длительности последующего наблюдения и по другим показателям. В группе пиоглитазона количество смертельных случаев было меньше, чем в группе других сахароснижающих препаратов, – 1633 против 4513. Аналогичные результаты получены в отношении сердечно-сосудистой смертности. Отношение риска смерти от всех причин составило 0,60, смерти от ССЗ – 0,58, смерти от других причин – 0,63.

Кардиопротективный эффект пиоглитазона реализуется за счет нескольких механизмов. Так, препарат активирует γ -рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor – PPAR), как следствие, ингибируются атерогенные процессы. Кроме того, пиоглитазон повышает синтез оксида азота (NO), снижает уровень С-реактивного белка, ингибитора активатора плазминогена 1, липотоксичность, способствует снижению артериального давления, корректирует диабетическую дислипидемию. Все указанные компоненты входят в понятие «инсулинорезистентный синдром».

Был также проведен ряд исследований по оценке роли тиазолидиндионов в снижении риска развития СД 2 типа у лиц с нарушением толерантности к глюкозе. Речь, в частности, идет об исследованиях TRIPOD, PIPOD, DREAM и ACT NOW^{5, 11–15}.

По словам докладчика, в ходе исследования ACT NOW скрининг прошли 1850 человек, у 602 из них было обнаружено нарушение толерантности к глюкозе. Пациен-

ты с нарушенной толерантностью к глюкозе были рандомизированы в группу плацебо и группу пиоглитазона. Длительность наблюдения за больными составила три года. Частота случаев развития СД 2 типа в группе плацебо достигла 7,6% в год, в группе пиоглитазона – 2,1%. Отношение рисков составило 0,28. Таким образом, было установлено, что пиоглитазон снижал риск развития сахарного диабета у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе на 72%. Был сделан вывод: чтобы предотвратить один случай развития сахарного диабета, в течение года требуется пролечить 18 лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе.

По мнению профессора Р. ДеФронзо, клинически значимым побочным эффектом терапии пиоглитазоном является повышение риска перелома костей, преимущественно у женщин в период менопаузы. У мужчин такого эффекта не наблюдается.

Пиоглитазон также может способствовать задержке жидкости в организме. Однако, по словам докладчика, это не связано с влиянием препарата на функцию почек.

Не менее актуальный вопрос для больных СД 2 типа – воздействие сахароснижающей терапии на массу тела. При СД 2 типа нередко отмечается избыточная масса тела, повышенный уровень свободных жирных кислот в плазме, содержание мышечного, печеночного, висцерального, а также внутри- и периваскулярного жира. Все это приводит к инсулинорезистентности тканей и атерогенным процессам, а также влияет на функцию β -клеток.

При назначении пиоглитазона происходит перераспределение жировой ткани, снижается уровень триглицеридов и свободных жирных кислот, значительно сокращается объем висцеральной жировой ткани, уменьшается содержание жира в мышцах, повышается чувствительность клеток к инсулину.

Перераспределение жира в подкожное депо, как правило, не сопровождается существенным набором веса. Однако у пиоглитазона есть еще один специфический эффект. Данный препарат активирует в гипоталамусе центры, отвечающие за аппетит, что может способствовать переяданию. «Улучшение аппетита, повышение вследствие этого массы тела говорит о том, что препарат работает эффективно. Он воздействует на головной мозг, активируя PPAR- γ как в гипоталамусе, так и в других тканях – мышечной и жировой. Набор веса в данном случае является косметической проблемой, с точки зрения обмена веществ все улучшается. Для снижения данного побочного эффекта рекомендуется начинать терапию с минимальных доз препарата, не превышая суточную дозу 30 мг, на которой наблюдается лишь умеренное повышение массы тела. Эффективна также тактика совместного назначения с препаратами, снижающими вес, – ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 и агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1», – пояснил докладчик. Еще одной проблемой, связанной с приемом пиоглитазона, считается увеличение риска развития рака мочевого пузыря. В связи с этим

¹¹ Snitker S., Watanabe R.M., Ani I. et al. Changes in insulin sensitivity in response to troglitazone do not differ between subjects with and without the common, functional Pro12Ala peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene variant: results from the Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) study // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 6. P. 1365–1368.

¹² Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L. et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. № 2. P. 517–522.

¹³ Xiang A.H., Hodis H.N., Kawakubo Miwa et al. Effect of pioglitazone on progression of subclinical atherosclerosis in non-diabetic premenopausal Hispanic women with prior gestational diabetes // *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 99. № 1. P. 207–214.

¹⁴ DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C. et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 364. № 12. P. 1104–1115.

¹⁵ DeFronzo R.A., Brown S., Smith I.L. et al. Prevention of diabetes with pioglitazone in ACT NOW: physiologic correlates // *Diabetes*. 2013. Vol. 62. № 11. P. 3920–3926.



Сателлитный симпозиум компании «Штада»

эксперты FDA потребовали организации крупномасштабного исследования. В него были включены 193 099 пациентов с СД 2 типа старше 40 лет. За восемь лет наблюдения рак мочевого пузыря развился у 1089. При этом только 137 из них получали пиоглитазон. Отношение рисков составило 0,98.

По мнению спикера, приведенные результаты должны развеять любые опасения в отношении того, что пиоглитазон повышает риск развития рака мочевого пузыря.

Пиоглитазон можно сочетать с другими препаратами, например метформином, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), в частности с алоглиптином, агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2).

Большие возможности комбинированной терапии пиоглитазоном и ингибиторами ДПП-4, в частнос-

ти алоглиптином, связаны с особенностями механизмов действия этих препаратов. Действие ингибиторов ДПП-4 отличается от действия пиоглитазона. Препараты данной группы, воздействуя на ДПП-4, препятствуют быстрому распаду ГПП-1, одного из инкретиновых гормонов, с нарушением секреции которого связывают развитие СД 2 типа. Установлено, что ГПП-1 и ГИП отвечают за выработку 70% инсулина, который секретируется β -клетками в ответ на прием пищи. На фоне применения ингибиторов ДПП-4 повышается активность ГПП-1. Секреция инсулина увеличивается, секреция глюкагона подавляется, а это снижает глюконеогенез.

Исследования комбинированной терапии алоглиптина и пиоглитазона доказали ее эффективность по сравнению с монотерапией данными препаратами¹⁶. Если алоглиптин в дозе 25 мг способствовал снижению уровня HbA1c на 0,96%,

пиоглитазон в дозе 30 мг – на 1,15%, то алоглиптин в дозе 12,5 мг в сочетании с пиоглитазоном в дозе 30 мг – на 1,56%. При использовании 25 и 30 мг соответственно значения HbA1c удалось снизить на 1,71%.

Как было отмечено ранее, пиоглитазон повышает чувствительность клеток к инсулину¹⁷. Так, в виде монотерапии пиоглитазон способствовал снижению индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) на 24%, в комбинации с алоглиптином – на 34–40%. Данный эффект впечатляет. Однако важнее, что пиоглитазон в сочетании с алоглиптином в дозе 12,5 или 25 мг значительно улучшал функцию β -клеток. Комбинированная терапия пиоглитазоном и алоглиптином влияет на шесть из восьми патофизиологических звеньев СД 2 типа. Кроме того, такая терапия эффективно снижает уровень HbA1c и обеспечивает кардиопротекцию.

Плейотропные эффекты фиксированной комбинации пиоглитазона и алоглиптина. Управляя инсулинорезистентностью, управляем прогнозом

В начале своего выступления Гагик Радикович ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, рассказал, какие механизмы задействованы в процессе нарушения чувствительности клеток к инсулину и к чему они приводят.

После взаимодействия инсулина с инсулиновым рецептором активируется субстрат рецептора, который через последовательность определенных компонентов воздействует на глюкозный транспортер 4, в результате чего глюкоза проникает внутрь клетки. Параллельно через систему фосфатидил-

инозитол-3-киназы происходит внутриклеточный синтез белков, участвующих в синтезе липидов и гликогена. Еще одно соединение, которое синтезируется в результате действия инсулина и чрезвычайно важно для клеток эндотелия, сосудистой системы в целом, – это NO-синтаза, которая ответственна за выработку NO.

При нарушении рецепции, когда субстрат инсулинового рецептора не взаимодействует с инсулином, но получает сигнал взаимодействия от инсулина, происходит переключение с нормального физиологического пути внутриклеточного воздействия субстрата инсулинового рецептора на митоген-активированный путь. Иными сло-



Профессор, д.м.н.
Г.Р. Галстян

вами, активируется протеин, отвечающий за инициацию патологических процессов, в результате которых генерируется воспаление, клеточный рост, пролиферация. Если говорить о сосудистой системе, то это фактически основа для развития атеросклеротических процессов. Кроме того, нарушается синтез NO.

¹⁶ Rosenstock J., Inzucchi S.E., Seufert J. et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 11. P. 2406–2408.

¹⁷ DeFronzo R.A., Burant C.F., Fleck P. et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 5. P. 1615–1622.

IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов
«Инновационные технологии в эндокринологии»

Не удивительно, что инсулинорезистентность затрагивает практически все органы и системы, в том числе сосудистую. На уровне жировой ткани происходит нарушение липолиза, повышение циркулирующих совокупных жирных кислот, синтез провоспалительных цитокинов, антифибринолитических факторов. На уровне печеночной ткани увеличивается синтез глюкозы.

Спикер подчеркнул, что инсулинорезистентность предшествует развитию СД 2 типа, ограничивая способность β -клеток компенсировать возросшие потребности в секреции инсулина. Чем выше инсулинорезистентность, тем активнее функционируют β -клетки для выработки инсулина. Когда вырабатываемый инсулин уже не способен преодолевать возросшую инсулинорезистентность, уровень глюкозы в крови повышается. В начале развивается постпрандиальная гипергликемия, затем – гипергликемия натощак. Как следствие, возникает СД 2 типа. Необходимо отметить, что уже в дебюте заболевания у многих больных имеют место микро- и макрососудистые осложнения. Это подтверждает тот факт, что инсулинорезистентность может присутствовать и в отсутствие нарушений углеводного обмена и ее влияние на организм глобально.

Так, в ходе эпидемиологического наблюдательного восьмилетнего исследования SAN ANTONIO, в которое были включены взрослые лица без СД или ССЗ, установлено, что при высоком уровне инсулинорезистентности (индексе НОМА > 3 баллов) увеличивался риск возникновения ССЗ. При повышенных показателях индекса НОМА-IR отношение шансов увеличивалось в 1,5–2,5 раза¹⁸. Таким образом, инсулинорезистентность является универсальным маркером

неблагоприятного прогноза с точки зрения сердечно-сосудистой патологии.

«Интересно было бы получить эпидемиологические данные не только в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, но и в отношении онкологических заболеваний, потому что изменение метаболического процесса в результате инсулинорезистентности повышает вероятность развития и онкопатологии», – подчеркнул профессор Г.Р. Галстян.

Сахарный диабет 2 типа – гетерогенное заболевание, поэтому его течение индивидуально у каждого конкретного пациента. В этой связи особый интерес может представлять анализ, несколько лет назад выполненный в Швеции. Авторы исследования при постановке диагноза СД ориентировались не только на уровень гликемии, но и на наличие антител к глутаматдекарбоксилазе. Кроме того, учитывались возраст, индекс массы тела (ИМТ), значения индекса, отражающего выраженность инсулинорезистентности (НОМА-IR), и индекса, оценивающего функцию β -клеток (НОМА-В). В результате было выявлено пять кластеров СД. На долю третьего кластера, который характеризовался тяжелой инсулинорезистентностью, высокими показателями НОМА-IR, НОМА-В, ИМТ, в исследуемой когорте приходилось 15%.

В отличие от традиционной классификации в данном исследовании гетерогенность была доказана уже в дебюте заболевания. Авторы сделали вывод, что такие больные нуждаются в дифференцированном терапевтическом подходе.

Было также показано, что пациенты с тяжелым инсулинорезистентным диабетом (третий кластер) имеют наихудший прогноз в отношении почечных и коро-

нарных событий. Это еще одно подтверждение того, что наличие инсулинорезистентности является дополнительным фактором, который в совокупности с нарушением углеводного обмена может в значительной степени ухудшить течение СД 2 типа и предопределить негативные исходы сердечно-сосудистой и почечной патологии. В сентябре 2021 г. были опубликованы результаты исследования RHAPSODY, в котором оценивался риск прогрессирования СД 2 типа¹⁹. В этом исследовании тоже была поставлена задача дифференцировать пациентов по кластерам в зависимости от показателей секреции инсулина и наличия инсулинорезистентности. Доля пациентов с выраженной инсулинорезистентностью составила 22%, то есть у каждого пятого пациента с СД 2 типа была злокачественная инсулинорезистентность, требующая контроля.

Переходя к теме терапии СД 2 типа, профессор Г.Р. Галстян отметил, что метформин не является сенситайзером, то есть препаратом, который улучшает чувствительность всех клеток к инсулину. Метформин воздействует исключительно на печеночную ткань, то есть повышает ее чувствительность к инсулину. Это отличает его от глитазонов, которые активируют PPAR- γ , представленные во всех «заинтересованных» тканях, так или иначе участвующих в метаболизме глюкозы, липидов, NO. «Если вкладывать в понятие сенситизации глобальное воздействие на организм, то тиазолидиндионы в большей степени соответствуют этому определению», – пояснил спикер.

PPAR- γ модулируют дифференцировку жировых клеток, то есть способствуют переходу преадипоцитов в инсулинчувствительные малые адипоциты и регулируют

¹⁸ Haffner S.M., Miettinen H., Stern M.P. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 7. P. 1087–1092.

¹⁹ Sliker R.C., Donnelly L.A., Fitipaldi H. et al. Replication and cross-validation of type 2 diabetes subtypes based on clinical variables: an IMI-RHAPSODY study // *Diabetologia*. 2021. Vol. 64. № 9. P. 1982–1989.



Сателлитный симпозиум компании «Штада»

скорость перехода малых адипоцитов в большие. Это еще одна важная характеристика данных рецепторов, то есть они в значительной степени регулируют процессы эктопии жировой ткани. Активация PPAR-γ влияет на ремоделирование жировой ткани, блокируя избыточное образование инсулинрезистентных больших адипоцитов, локализованных преимущественно в висцеральной жировой ткани, и повышает представительство малых адипоцитов, инсулинчувствительных.

Таким образом, в целом улучшается метаболическое состояние пациента.

Основное действие пиоглитазона реализуется через PPAR-γ и PPAR-α, поэтому препарат не только воздействует на гликемический контроль, но и обладает достаточно широким спектром плейотропных эффектов.

Терапия пиоглитазоном может способствовать увеличению массы за счет улучшения аппетита. «Однако с точки зрения метаболического здоровья ситуация кардинальным образом меняется, потому что фактически речь идет о том, что агонисты PPAR-γ позволяют мобилизовать топоческий жир, то есть убирают жир из тех органов, в которых его быть не должно, то есть из печени и сосудистой стенки», – уточнил спикер. Этот феномен присущ исключительно пиоглитазону. Изменение конфигурации жировой ткани, ее ремоделирование вызывают невероятный эффект в виде изменения секреторного профиля адипоцитов, когда значительно ослабевают проатерогенные, провоспалительные процессы и уси-

ливаются кардиопротективные, в том числе управление липидным обменом.

Установлено, что прием пиоглитазона в отличие от применения плацебо способствовал трехкратному повышению секреции адипонектина – кардиопротективного цитокина. Ни один другой лекарственный препарат не продемонстрировал такого эффекта. Как уже было сказано ранее, пиоглитазон влияет на липидный спектр. Если статины преимущественно снижают уровень липопротеинов низкой плотности и практически не влияют на уровень липопротеинов высокой плотности, то терапия пиоглитазоном приводит к значимому повышению показателей липопротеинов высокой плотности, то есть антиатерогенных липопротеинов, а также к снижению уровня триглицеридов. Это исключительное свойство пиоглитазона связано с воздействием не только на PPAR-γ, но и на PPAR-α.

Пиоглитазон влияет на провоспалительные и прокоагулянтные молекулы – С-реактивный белок, ингибиторы активатора плазминогена, что может объяснять стабилизацию атеросклеротической бляшки в частности и снижение риска атеротромботических событий в целом на фоне терапии.

Так, у больных СД 2 типа, которым пиоглитазон в дозе 15 мг (в дальнейшем при необходимости доза титровалась до 30 мг) назначался в первые пять дней после перенесенного острого коронарного синдрома, через месяц от начала терапии, а затем еще через полгода, с помощью специальных методик ультразвукового исследования

оценивали показатели эхоплотности (эхогенности) атеросклеротической бляшки. Более высокими они оказались у получавших пиоглитазон, чем у принимавших плацебо. Динамическая разница наблюдалась уже через месяц терапии. Стабилизация каротидной бляшки в дальнейшем приводила к снижению риска новых случаев инсульта и инфаркта миокарда.

В исследовании CHICAGO пиоглитазон сравнивали с производным сульфонилмочевины глимепиридом^{20, 21}. Его авторы оценивали у пациентов с СД 2 типа суррогатный параметр, принятый в кардиологии, – толщину комплекса «интима – медиа» (ТИМ) сонных артерий. Через 72 недели терапии разница показателя между группами достигла статистической значимости. Она была клинически значимой с точки зрения дальнейшего управления процессом атерогенеза.

В исследовании PERISCOPE использовалась внутрисосудистая ультразвуковая диагностика с расчетом процента атеросклеротической бляшки от внутреннего просвета сосудистой стенки^{22, 23}. Чтобы определить влияние на эту компоненту у больных, которые нуждались в проведении внутрисосудистого ультразвукового исследования, одновременно определяли действие пиоглитазона. Динамический объем атеросклеротической бляшки на фоне применения пиоглитазона в значительной степени отличался от ее динамического объема на фоне лечения глимепиридом. Был сделан вывод, что независимо от улучшения гликемического контроля, которое отмечалось в обеих груп-

²⁰ Polonsky T., Mazzone T., Davidson M. et al. The clinical implications of the CHICAGO study for the management of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus // Trends. Cardiovasc. Med. 2009. Vol. 19. № 3. P. 94–99.

²¹ Davidson M.H., Beam C.A., Haffner S. et al. Pioglitazone versus glimepiride on coronary artery calcium progression in patients with type 2 diabetes mellitus: a secondary end point of the CHICAGO study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010. Vol. 30. № 9. P. 1873–1876.

²² Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Wolski K. et al. Lowering the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with the beneficial impact of pioglitazone on progression of coronary atherosclerosis in diabetic patients: insights from the PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) study // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 57. № 2. P. 153–159.

²³ Betteridge D.J. CHICAGO, PERISCOPE and PROactive: CV risk modification in diabetes with pioglitazone // Fundam. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 23. № 6. P. 675–679.



Эффекты пиоглитазона выходят за рамки гликемического контроля, хотя такой контроль очень важен. Назначая эту линию терапии, особенно на ранних стадиях заболевания, можно рассчитывать не только на долгосрочный гликемический контроль, но и на снижение риска таких сосудистых катастроф, как инсульт, инфаркт, улучшение прогноза в отношении почечной функции

пах, влияние на атеросклеротическую бляшку наблюдалось только в группе пиоглитазона.

В исследовании PROactive изучалось влияние пиоглитазона на сердечно-сосудистые исходы⁸. Первичная конечная точка включала такие события, как открытая реваскуляризация артерий нижних конечностей, ампутация нижних конечностей. В отношении достижения компонентов первичной конечной точки были получены нейтральные результаты.

Однако в дальнейшем при детальном анализе MACE было установлено, что получавшие пиоглитазон имели явное преимущество. Отношение шансов для пиоглитазона составило 0,82, верхняя граница доверительного интервала – менее 1. Таким образом, в группе пиоглитазона больших сердечно-сосудистых событий было на 18% меньше.

У больных, перенесших инфаркт миокарда или имевших в анамнезе другие сердечно-сосудистые события, например ишемическую транзиторную атаку или инсульт, риск повторного инфаркта миокарда снизился на 28%, повторно инсульта – на 47%. «Хотя речь идет о post hoc-анализе, и с точки зрения доказательной медицины он имеет вторичную силу, с точки зрения генерации идей, гипотез и дальнейших исследований это

очень важные данные», – пояснил спикер.

Данные, полученные в исследовании PROactive, в дальнейшем легли в основу исследования IRIS. В исследовании IRIS эффект применения пиоглитазона оценивался у пациентов с выраженной инсулинорезистентностью, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт или транзиторную ишемическую атаку⁹. В исследование включали не только больных диабетом, но и лиц с высоким уровнем инсулинорезистентности. На фоне лечения пиоглитазоном риск развития инсульта и инфаркта снизился на 24%, риск ишемического инсульта – на 28%. «В клинической практике ни один препарат даже не приблизился к этой цифре по влиянию на такую конечную точку, как инсульт», – констатировал Г.Р. Галстян.

Таким образом, пиоглитазон имеет наиболее благоприятные профили действия и безопасности. Его эффекты выходят за рамки гликемического контроля, хотя такой контроль очень важен. Назначая эту линию терапии, особенно на ранних стадиях заболевания, можно рассчитывать не только на долгосрочный гликемический контроль, но и на снижение риска таких сосудистых катастроф, как инсульт, инфаркт, улучшение прогноза в отношении почечной функции. Отдельная тема – это неалкогольный жировой гепатоз печени, нередко сопутствующий СД 2 типа, на развитие которого также может повлиять пиоглитазон.

В настоящее время пиоглитазон не зарегистрирован в России. Поэтому у участников дискуссии возникли вопросы, связанные с особенностями применения препарата в клинической практике. Например, насколько препарат безопасен в отношении гипогликемии, можно ли его использовать для первичной профилактики

СД 2 у пациентов без СД 2 типа, а также для профилактики развития СД 2 типа.

По словам профессора Г.Р. Галстяна, гипогликемизирующее действие пиоглитазона реализуется за счет улучшения рецепции. Поэтому он абсолютно безопасен в плане гипогликемий. Однако если пациент получает производные сульфонилмочевины и ему назначили пиоглитазон, тем самым улучшив чувствительность клеток к инсулину, при одновременном приеме секретогенного препарата риск развития гипогликемических состояний может повыситься. В этом случае необходимо скорректировать дозу производного сульфонилмочевины. Если же пиоглитазон используется в комбинации с препаратами, которые характеризуются низким риском гипогликемий, – глиптинами, ингибиторами ДПП-4 или ингибиторами НГЛТ-2, риск гипогликемий увеличиваться не будет. Описывая антиатерогенное воздействие пиоглитазона, Г.Р. Галстян напомнил результаты исследований IRIS и ACT NOW. По мнению спикера, в ближайшей перспективе показания для приема пиоглитазона могут быть пересмотрены так же, как это произошло с метформином, который сегодня можно назначать лицам с предиабетом.

Отвечая на вопрос о том, как лучше титровать дозу пиоглитазона – в сторону повышения или понижения, Г.Р. Галстян отметил, что преимущества препарата в отношении сердечно-сосудистых исходов зафиксированы для дозы 30 мг и более. По мнению спикера, начинать терапию лучше с 15 мг и дальше титровать дозу до 30 мг. Дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно, так как повышается риск развития нежелательных явлений.

Использование комбинации пиоглитазона и алоглиптина позволяет преодолеть стартовую нейтральность пиоглитазона, действие которого развивается через



Сателлитный симпозиум компании «Штада»

шесть – восемь недель с момента назначения. Поэтому спешить с увеличением дозы не следует, нужно дождаться, пока препарат реализует свои эффекты через активацию PPAR-γ. При применении

пиоглитазона с алоглиптином ситуация меняется. Глиптины улучшают гликемический контроль в течение первой недели, а затем их действие потенцируется пиоглитазоном.

На вопрос, заменит ли пиоглитазон метформин, Г.Р. Галстян ответил, что у этих препаратов разные точки приложения и они обладают взаимодополняющим механизмом действия.

Длительное удержание гликемического контроля и замедление прогрессирования сахарного диабета 2 типа – возможно ли поставить диабет на паузу?

Как отметил заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, д.м.н., профессор Ашот Мусаялович МКРТУМЯН, в настоящее время известно много патогенетических механизмов СД 2 типа. Так, β-ориентированная модель патогенеза СД 2 типа включает 11 звеньев. В первую очередь выделяют нарушение функции и снижение массы β-клеток поджелудочной железы, инсулинорезистентность клеток печени, которая проявляется повышением продукции глюкозы, жировых клеток, в результате чего повышается липолиз, мышечных клеток, что приводит к снижению периферической утилизации глюкозы. В связи с этим оптимальным подходом к лечению пациентов с СД 2 типа является назначение комбинированной терапии, влияющей на различные звенья патогенеза СД 2 типа.

На сегодняшний день для оптимального контроля гликемии используют комбинации препаратов разных групп, в частности тиазолидиндионов с ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4).

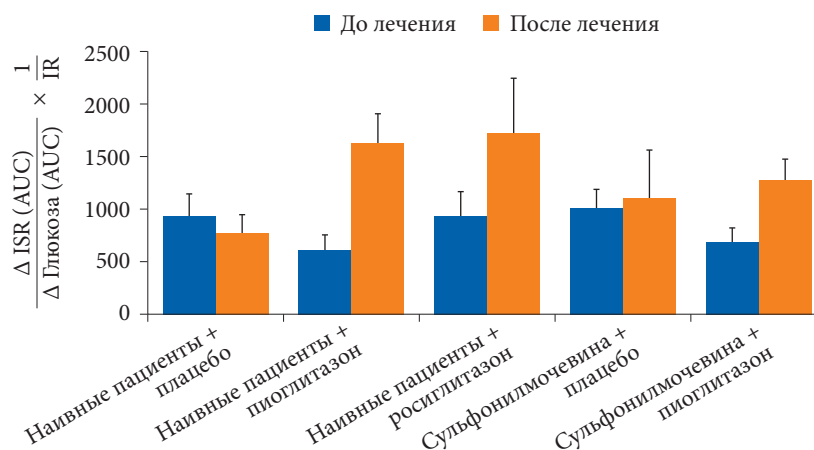
Тиазолидиндионы улучшают функцию β-клеток как у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, так и у пациентов с большим стажем заболевания и уже получающих сахароснижающие препараты (рисунок)^{24, 25}.

В плацебоконтролируемом исследовании ACT NOW была поставлена цель выявить, может ли представитель группы тиазолидиндионов пиоглитазон снизить риск развития СД 2 типа у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Установлено, что пиоглитазон по сравнению с плацебо уменьшал риск развития СД 2 типа на 72% у лиц с предиабетом²⁶.



Профессор, д.м.н.
А.М. Мкртумян

В рамках исследования IRIS показано, что пиоглитазон предотвращал развитие СД 2 типа у пациентов с предиабетом и острым нарушением мозгового кровообращения. Так, у пациентов с инсулинорезистентностью без СД 2 типа и недавно перенесенным



Улучшение функции β-клеток (секреция инсулина/индекс IR) у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, не принимавших пероральные сахароснижающие препараты, и у лиц, длительно принимавших производные сульфонилмочевины

²⁴ Eldor R., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. Suppl. 2. P. S162–174.

²⁵ Gastaldelli A., Ferrannini E., Miyazaki Y. et al. Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 292. № 3. P. E871–883.

²⁶ DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C. et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 12. P. 1104–1115.

IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов
«Инновационные технологии в эндокринологии»

ишемическим инсультом пиогли- тазон на 52% снижал риск разви- тия СД 2 типа²⁷.

На сегодняшний день накопи- ны данные об эффективности ингибиторов ДПП-4 в лечении пациентов с СД 2 типа. В част- ности, доказано, что алоглиптин улучшает функцию β -клеток. В рандомизированном плацебо- контролируемом исследовании изучали клиническую эффектив- ность и безопасность алоглипти- на у 329 больных СД 2 типа, ранее не получавших сахароснижаю- щей терапии. Алоглиптин спо- собствовал повышению индекса НОМА-В, что свидетельствовало об улучшении функции β -клеток. Как следствие, улучшился конт- роль гликемии²⁸.

Данные о динамике HbA1c на фоне терапии алоглиптином были полу- чены в ходе исследования ENTIRE. В нем приняли участие пациенты с впервые диагностированным СД 2 типа и пациенты с СД 2 типа, не достигшие целевых показате- лей гликемии на фоне предше- ствующей терапии. К третьему визиту среднее снижение HbA1c во всех группах алоглиптина со- ставило 1,2%, при этом разни- ца показателей зависела от исходно- го уровня HbA1c. Наиболее выра- женное уменьшение показателей

наблюдалось у пациентов с исход- но более высокими значениями HbA1c²⁹.

В другом исследовании комбина- ция алоглиптина с метформином обеспечила более длительное удерж- жание гликемического контроля по сравнению с препаратом суль- фонилмочевины. Эффект комби- нированной терапии у пациентов с недостаточным контролем за- болевания на фоне монотерапии метформином сохранялся в тече- ние двух лет³⁰.

Кроме того, в исследовани- ях последних лет доказано, что ингибиторы ДПП-4 способны положительно влиять на сердеч- но-сосудистую систему. Соглас- но результатам доклинических исследований, терапия ингиби- торами ДПП-4 может замедлять прогрессирование атеросклероза. Прогрессирующее увеличение ТИМ сонных артерий считается суррогатным маркером сердечно- сосудистых заболеваний у паци- ентов с СД 2 типа. Применение ингибиторов ДПП-4 способст- вовало улучшению показателей ТИМ^{31, 32}.

Эти данные подтверждают резуль- таты исследования SPEAD-A. Так, на фоне терапии алоглиптином отмечено замедление уменьшения ТИМ у пациентов с СД 2 типа без

сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе³³.

Профессор А.М. Мкртумян от- метил, что с 2008 г. и по настоя- щее время эксперты FDA требуют проведения исследований кардио- логической безопасности новых сахароснижающих препаратов. Такие исследования в отношении ингибиторов ДПП-4 проводились в течение нескольких лет.

В исследовании EXAMINE приня- ли участие 5380 пациентов с СД 2 типа и острым инфарктом мио- карда или нестабильной стено- кардией. В рамках исследования оценивали влияние на сердечно- сосудистые исходы алоглиптина и стандартной терапии. Алоглип- тин продемонстрировал безопас- ность у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, не- давно перенесших острый коро- нарный синдром³⁴.

Более того, субанализ резуль- татов исследования EXAMINE, проведенный в отношении паци- ентов со скоростью клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м², показал статистически значимое снижение риска достижения ком- бинированной конечной точки MACE (смерть вследствие серд-ечно-сосудистых причин, нефат- альный инсульт и нефатальный инфаркт миокарда) на 19% в груп-

²⁷ Inzucchi S.E., Viscoli C.M., Young L.H. et al. Pioglitazone prevents diabetes in patients with insulin resistance and cerebrovascular disease // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 10. P. 1684–1692.

²⁸ DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 12. P. 2315–2317.

²⁹ Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Качко В.А. Особенности применения алоглиптина у различных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дополнительные результаты исследования ENTIRE // *Проблемы эндокринологии*. 2020. Т. 66. № 2. С. 49–60.

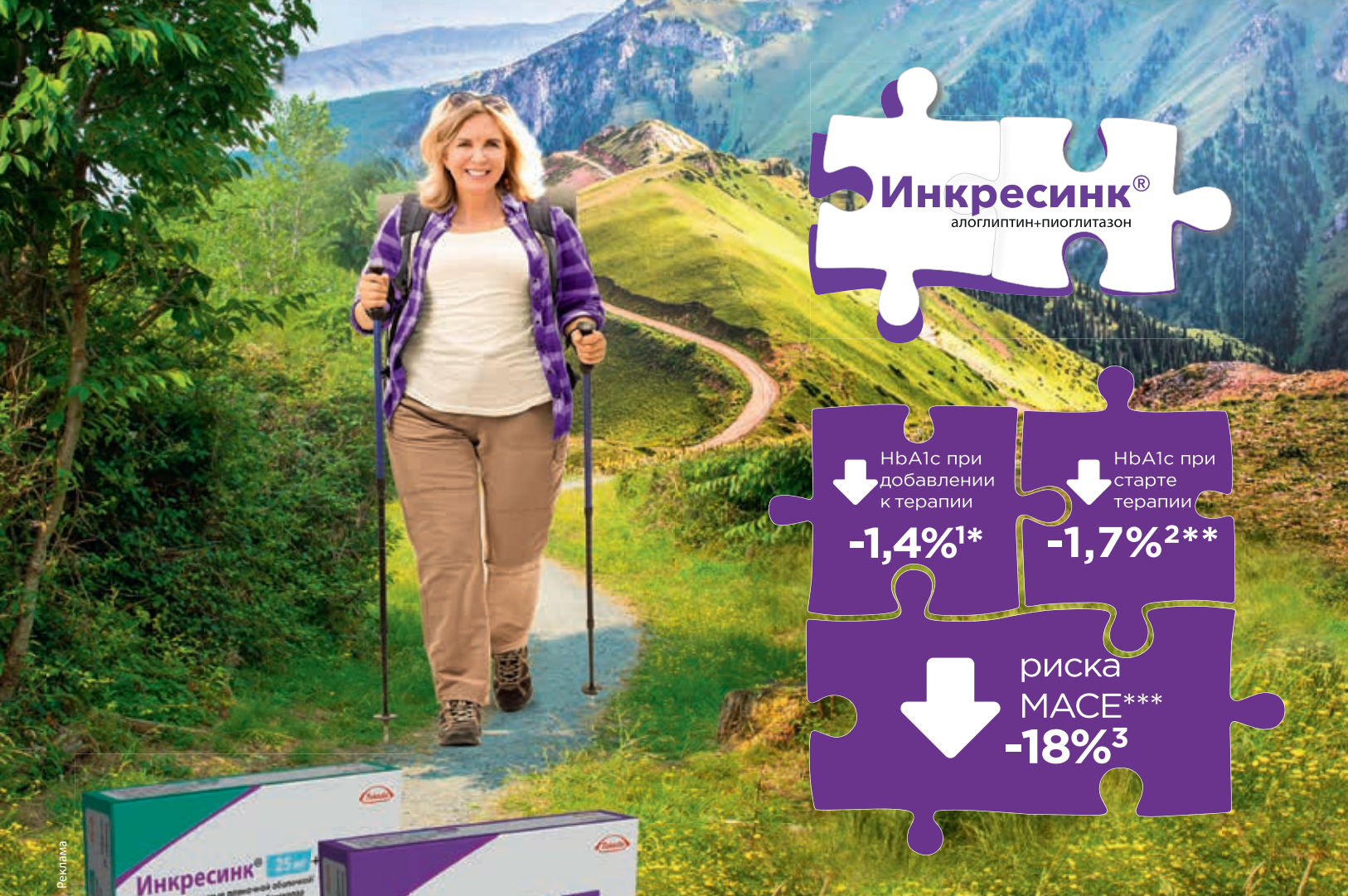
³⁰ Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 12. P. 1239–1246.

³¹ Ervinna N., Mita T., Yasunari E. et al. Anagliptin, a DPP-4 inhibitor, suppresses proliferation of vascular smooth muscles and monocyte inflammatory reaction and attenuates atherosclerosis in male apo E-deficient mice // *Endocrinology*. 2013. Vol. 154. № 3. P. 1260–1270.

³² Mita T., Katakami N., Shiraiwa T. et al. Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation (SPIKE): a randomized controlled trial // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 3. P. 455–464.

³³ Mita T., Katakami N., Yoshii H. et al. Alogliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A) // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 1. P. 139–148.

³⁴ Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C. et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial // *Lancet*. 2015. Vol. 385. № 9982. P. 2067–2076.



Инкресинк®

алоглиптин+пиоглитазон

↓ HbA1c при добавлении к терапии **-1,4%^{1*}**

↓ HbA1c при старте терапии **-1,7%^{2**}**

↓ риска MACE^{***} **-18%³**

Реклама



Новый подход к преодолению инсулинорезистентности

*Добавление Инкресинка (25 мг/30 мг) к стабильной дозе метформина ≥ 1500 , при исходном уровне HbA1c 8,5% **Назначение Инкресинка (25 мг/30 мг) пациентам без предшествующей сахароснижающей терапии, при исходном уровне HbA1c 8,8% ***Конечная точка MACE — большие нежелательные (неблагоприятные) сердечно-сосудистые события. Комбинированная конечная точка времени до развития всех случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода.

1. DeFronzo R.A., et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012 May; 97 (5): 1615-22. 2. Rosenstock J., et al. Diabetes Care 2010; 33: 2406-2408. 3. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E; PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROactive pioglitazone Clinical Trial in macro Vascular Events (PROactive 10). Am Heart J. 2008 Apr;155(4):712-7.

Показание первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России не зарегистрировано.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Краткая инструкция по Инкресинку. Номер регистрационного удостоверения: ЛП-№(000188)-(РГ-РУ). **Торговое название препарата:** ИНКРЕСИНК®. **Международное непатентованное наименование:** пиоглитазон и алоглиптин. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинации гипогликемических препаратов для приема внутрь. **Код АТХ:** A10BD09. **Показания к применению:** Препарат Инкресинк показан для применения у взрослых от 18 лет во второй и третьей линии терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2): • в качестве дополнения к диете и упражнениям для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела), у которых монотерапия пиоглитазоном не привела к надлежащему контролю гликемии и которые не могут получать метформин в связи с наличием противопоказаний или непереносимости. • в комбинации с метформин (т.е. тройная комбинированная терапия) в качестве дополнения к диете и упражнениям для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела), у которых не достигнут надлежащий контроль гликемии при применении максимальной переносимой дозы метформина и пиоглитазона. Кроме того, препарат Инкресинк может применяться как замена таблеток алоглиптина и пиоглитазона, принимаемых отдельно, у тех взрослых пациентов (18 лет и старше) с СД2, которые ранее получали данную комбинацию. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ингибитору дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек. Хроническая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность в анамнезе (функциональный класс I-IV по функциональной классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). Печеночная недостаточность. Диабетический кетоацидоз. Рак мочевого пузыря или рак мочевого пузыря в анамнезе. Макрогематурия неясной этиологии. Фертильность, беременность и лактация: Нет данных о применении препарата Инкресинк у беременных женщин. Применение препарата Инкресинк во время беременности противопоказано. Режим дозирования и способ применения: Для различных режимов дозирования препарат Инкресинк доступен в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с дозировкой 25 мг + 15 мг, 25 мг + 30 мг. Взрослые (18 лет и старше). Доза препарата Инкресинк должна подбираться индивидуально на основании проводимого режима лечения пациента. Для пациентов, заменяющих отдельные таблетки алоглиптина и пиоглитазона, следует выбрать препарат с суммарными дозировками алоглиптина и пиоглитазона, соответствующими уже принимаемым. Максимальная рекомендуемая суточная доза, равная 25 мг алоглиптина и 45 мг пиоглитазона, не должна превышать. Для пациентов с непереносимостью метформина или при наличии противопоказаний к приему метформина, при недостаточном контроле на фоне монотерапии пиоглитазоном рекомендуемая доза препарата Инкресинк составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем на фоне двойной терапии пиоглитазоном и максимальной переносимой дозой метформина доза метформина остается прежней, при этом одновременно назначается препарат

Инкресинк. Рекомендуемая доза составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки. Следует соблюдать осторожность при назначении алоглиптина в комбинации с метформин и тиазолидинионом, так как при данной трёхкомпонентной терапии наблюдается повышенный риск гипогликемии. В случае гипогликемии следует рассмотреть возможность уменьшения дозы тиазолидиниона или метформина. **Особые указания и меры предосторожности при применении:** Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью лёгкой степени тяжести (КК ≥ 50 мл/мин) не требуется коррекции дозы препарата Инкресинк. Препарат Инкресинк в дозировках 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести с тяжёлым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, поскольку данным пациентам показана меньшая дозировка алоглиптина, чем представленная в фиксированной комбинации препарата Инкресинк. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить оценку функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до начала и периодически в течение лечения препаратом Инкресинк). Увеличение массы тела. В отчётах описывались случаи от лёгкого до умеренного отёка, как правило, не требовавшие прекращения лечения. Увеличение массы тела. В ходе исследований с контролем по активному препарату сравнения средняя прибавка веса при применении пиоглитазона в качестве монотерапии составила 2-3 кг на протяжении одного года. Эти показатели схожи с данными, полученными при анализе группы, получавшей активный препарат сравнения сульфонилмочевин. В ходе исследований комбинированной терапии, при применении пиоглитазона в качестве дополнения к метформину отмечалась средняя прибавка веса 1,5 кг на протяжении одного года, а при применении в качестве дополнения к препарату сульфонилмочевин этот показатель составил 2,8 кг. Гипогликемия. В исследовании монотерапии частота распространённости гипогликемии составила 1,5% среди пациентов, получавших алоглиптин, по сравнению с 1,6% в группе плацебо. Использование алоглиптина в качестве дополнительной терапии к глибенкламиду или инсулину не повышало частоту распространённости гипогликемии по сравнению с плацебо. В исследовании монотерапии, сравнивавшем алоглиптин и производное сульфонилмочевин у пожилых пациентов, частота распространённости гипогликемии составила 5,4% для алоглиптина по сравнению с 2% для глиптида. В клинических исследованиях пиоглитазона нежелательные реакции в виде гипогликемии были зарегистрированы на основании клинической оценки исследователей и не требовали подтверждения с помощью определения уровня глюкозы в периферической крови.

Более полную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата.



100824
АО «ИИЖФАРМ», 603950, Россия,
г. Нижний Новгород, Бокс № 459 ул. Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.
Факс: +7 (831) 430-72-13, www.stada.ru

Больше информации на сайте
www.endocrinology.ru -
отсканируйте QR-код!





Фиксированная комбинация пиоглитазона и алоглиптина (препарат Инкресинк®) воздействует на несколько звеньев патогенеза СД 2 типа.

Алоглиптин усиливает инкретиновый эффект и секрецию инсулина, снижает секрецию глюкагона. В свою очередь пиоглитазон увеличивает поглощение глюкозы мышцами и снижает продукцию глюкозы печенью, а также уменьшает липолиз в адипоцитах

пе алоглиптина по сравнению с группой плацебо. При этом риск сердечно-сосудистой смерти снизился на 39%, нефатального инфаркта миокарда – на 14%³⁵.

В другом субанализе результатов исследования EXAMINE оценивали эффективность и безопасность добавления алоглиптина и плацебо к метформину и производному сульфонилмочевины. В группе пациентов, исходно получавших двойную сахароснижающую терапию (метформин + производное сульфонилмочевины), добавление алоглиптина способствовало снижению риска сердечно-сосудистой смерти на 51% и смерти от всех причин на 39%³⁶.

Приведенные выше данные свидетельствуют об эффективности комбинаций сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2 типа, в частности тиазолидиндионов и ингибиторов ДПП-4.

Фиксированная комбинация пиоглитазона и алоглиптина (препарат Инкресинк®) воздействует сразу на несколько звеньев патогенеза СД 2 типа.

Алоглиптин усиливает инкретиновый эффект и секрецию инсулина, снижает секрецию глюкагона. Кроме того, убедительно доказано, что терапия алоглиптином не повышает частоту сердечно-сосудистых событий. В свою очередь пиоглитазон увеличивает поглощение глюкозы мышцами и снижает продукцию глюкозы печенью, а также уменьшает липолиз в адипоцитах. Среди преимуществ пиоглитазона следует выделить не только выраженный гликемический эффект, но и снижение риска сердечно-сосудистых событий, прогрессирования атеросклероза, улучшение функции эндотелия и липидного профиля. Таким образом, алоглиптин и пиоглитазон дополняют действие друг друга.

В 26-недельном исследовании в параллельных группах у пациентов с СД 2 типа с недостаточным контролем гликемии показано, что фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона (препарат Инкресинк®) обеспечивает более эффективный гликемический контроль, чем монотерапия пиоглитазоном и алоглиптином³⁷. По другим данным, фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона приводила к быстрому снижению и длительному удержанию уровня HbA1c. Добавление алоглиптина к комбинации «метформин + пиоглитазон» обеспечивало более выражен-

ное сахароснижающее действие по сравнению с увеличением дозы пиоглитазона³⁸.

В рамках другого исследования 1554 пациента, получавших монотерапию метформинем, которая не позволяла достаточно эффективно контролировать гликемию, в течение 26 дней принимали алоглиптин отдельно или в сочетании с пиоглитазоном. В ходе исследования получены достоверные данные о комплементарном, взаимодополняющем действии алоглиптина и пиоглитазона (Инкресинк®) на функцию β-клеток³⁹. В ряде исследований также был показан благоприятный профиль безопасности комбинации алоглиптина и пиоглитазона (Инкресинк®) в терапии СД 2 типа.

Резюмируя результаты исследований эффективности фиксированной комбинации «алоглиптин + пиоглитазон» (Инкресинк®), профессор А.М. Мкртумян подчеркнул, что данный препарат значительно эффективнее снижает и длительно удерживает уровень HbA1c, обладает рядом плейотропных эффектов, а также способствует протекции функции β-клеток и замедлению прогрессирования СД 2 типа.

Применение препарата Инкресинк® оказывает кардиопротективный эффект, улучшает липидный спектр крови, замедляет прогрессирование атеросклероза, снижает воспаление и некроз гепатоцитов при неалкогольной жировой болезни печени. Кроме того, препарат хорошо переносится пациентами, обладает низким риском развития гипогликемий. ❁

³⁵ Ferreira J.P., Mehta C., Sharma A. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial // BMC Med. 2020. Vol. 18. № 1. P. 165.

³⁶ White W.B., Heller S.R., Cannon C.P. et al. Alogliptin in patients with type 2 diabetes receiving metformin and sulfonylurea therapies in the EXAMINE trial // Am. J. Med. 2018. Vol. 131. № 7. P. 813–819.

³⁷ Rosenstock J., Inzucchi S.E. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 11. P. 2406–2408.

³⁸ Bosi E., Ellis G.C., Wilson C.A., Fleck P.R. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 12. P. 1088–1096.

³⁹ DeFronzo R.A., Burant C.F., Fleck P. et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 5. P. 1615–1622.

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

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

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

5105
статей

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

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



Новое в ведении пациентов с сахарным диабетом – от контроля и лечения до персонализации в физических нагрузках и психологии

В рамках IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» 23 сентября 2021 г. состоялся сателлитный симпозиум компании «Герофарм», посвященный актуальным вопросам оптимальной тактики ведения пациентов с сахарным диабетом.

С различных точек зрения ведущие российские эксперты в области эндокринологии и диабетологии обсудили эффективность комплексного подхода к лечению пациентов, поделились собственным клиническим опытом.



Профессор, д.м.н.
А.Ю. Майоров

Заведующий отделом прогнозирования и инноваций диабета Института диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, профессор кафедры диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, президент Российской диабетической ассоциации, д.м.н. Александр Юрьевич МАЙОРОВ в начале своего выступления представил аудитории проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина¹. В данном

Биосимиляры инсулина в мировой и российской практике

документе отражены современные требования к оценке биоэквивалентности и взаимозаменяемости биосимиляров (биоаналогов) препаратов инсулина. Согласно Федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с дополнениями 2019 г.), биоаналоговый лекарственный препарат представляет собой биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения.

Оригинальный лекарственный препарат – препарат с новым действующим веществом, который был первым зарегистрирован в Российской Федерации или иностранных государствах на основании результатов доклинических и клинических исследований лекарственного средства, подтверждающих его качество, эффективность и безопасность.

В свою очередь биоэквивалентность лекарственного препарата – это достижение сопоставимых показа-

телей скорости всасывания, степени поступления к месту действия и скорости выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ при использовании лекарственного препарата для медицинского применения, имеющих одно международное непатентованное наименование (МНН), в эквивалентных дозах и при одинаковом способе введения.

Следует учитывать, что «биоэквивалентность» и «взаимозаменяемость» – похожие, но не тождественные понятия. В нашей стране решение о взаимозаменяемости интегрировано в систему доказательства биоэквивалентности, и в случае признания биосимиляра он автоматически становится взаимозаменяемым референтному препарату. Взаимозаменяемость лекарственного препарата определяется Минздравом России на основании заключения комиссии экспертов федерального государственного бюджетного учреждения по проведению экспертизы лекарственных средств. Взаимозаменяемость биологиче-

¹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А. и др. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина // Сахарный диабет. 2021. Т. 24. № 1. С. 76–79.



Сателлитный симпозиум компании «Герофарм»

ских препаратов устанавливается на основании идентичности МНН, эквивалентности лекарственной формы, сопоставимости качественных и количественных характеристик фармсубстанций, входящих в состав лекарственного препарата, идентичности показаний и противопоказаний к применению лекарственного средства согласно инструкции, эквивалентности показателей фармакокинетики и/или фармакодинамики, а также на основании сопоставимости показателей безопасности, эффективности и иммуногенности препарата по результатам исследования терапевтической эквивалентности.

При разработке биосимиляров инсулинов используют такие регулирующие документы, как руководство Европейского медицинского агентства (ред. от 2015 г.)², российские рекомендации по экспертизе лекарственных средств³, а также правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Согласно правилам ЕАЭС, доклинические исследования должны включать оценку состава молекулы, углеродной структуры, физических свойств, первичной, вторичной, третичной, четвертичной структуры, родственных соединений и примесей, N- и C-концевых последовательностей, свободных SH-групп и дисульфидных мостиков, посттрансляционных модификаций, функциональных характеристик, в том числе связь с инсулиновыми рецепторами⁴.

После доказательства полной сопоставимости лекарственных препаратов на доклиническом этапе переходят к проведению клинических исследований. В соответствии с ре-

комендациями ЕАЭС сначала изучаются фармакокинетика и фармакодинамика, то есть идентичность попадания инсулинов в центральный кровоток, их метаболизм и выведение, затем – эффективность, безопасность и иммуногенность у целевой группы пациентов.

Эффективным методом определения действия инсулина является эугликемический гиперинсулинемический клэмп-метод, некогда предложенный для оценки инсулинорезистентности. В дальнейшем его стали использовать и для оценки фармакокинетики и фармакодинамики. Именно поэтому на сегодняшний день клэмп-метод считается золотым стандартом исследования инсулинов.

Программа исследований биосимиляров аналогов инсулина в России включала инсулины лизпро и аспарт, в том числе двухфазные, и инсулин гларгин 100 и 300 ЕД/мл.

Докладчик продемонстрировал данные об эквивалентности биосимиляра инсулина лизпро двухфазного 25%, полученные с использованием гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста в исследовании с участием здоровых добровольцев (48 некурящих мужчин). У них оценивали удержание уровня гликемии в диапазоне 4,5–5,5 ммоль/л (80–100 мг/дл), фармакокинетический и фармакодинамический профили, а также безопасность инсулина.

Доверительные интервалы основных фармакокинетических показателей в группах тестируемого препарата и препарата сравнения соответствовали допустимым пределам (80–125%). Сопоставимые данные в группах были получены и в отношении межиндивидуальной вариабельности фармакоди-

намических показателей. Анализ фармакокинетических и фармакодинамических показателей продемонстрировал биосимилярность препаратов инсулина лизпро двухфазного 25% в форме раствора для подкожного введения (100 ЕД/мл). В другом исследовании изучали фармакокинетические и фармакодинамические параметры биосимиляра инсулина гларгин 100 ЕД/мл у больных сахарным диабетом (СД) 1 типа. Полученные данные подтвердили биосимилярность препарата инсулина гларгин в форме раствора для подкожного введения 100 ЕД/мл оригинальному препарату. Оценка иммуногенности также свидетельствовала о сопоставимой концентрации антиинсулиновых антител на фоне применения тестируемого препарата и препарата сравнения.

На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке представлен ряд инсулинов лизпро и его биосимиляров. Среди них отечественные препараты РинЛиз и РинЛиз 25 компании «Герофарм». Продолжаются предрегистрационные исследования препарата РинЛиз 200 ЕД/мл. Успешно прошел регистрационные исследования и зарегистрирован в России, а также в Венесуэле биосимиляр инсулина гларгин РинГлар. Кроме того, компанией «Герофарм» зарегистрированы биосимиляры инсулина аспарт РинФаст и РинФаст Микс 30. В заключение профессор А.Ю. Майоров подчеркнул, что согласно современным рекомендациям, при переводе пациента с одного инсулина на другой необходимо соблюдать ряд требований для обеспечения безопасности лечения⁵.

При разных МНН перевод с одного препарата на другой должен

² Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues EMEA/CHMP/BMWP/32775/20.

³ Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции генно-инженерный инсулин человека или аналоги инсулина человека // Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграфплюс, 2014.

⁴ Доклиническая и клиническая разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный инсулин и аналоги инсулина. Глава 15.7 // Решение от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

⁵ Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. 2021.



осуществляться строго по медицинским показаниям и только при участии врача. Такой перевод требует частого самоконтроля уровня глюкозы, обучения пациента и коррекции дозы вновь назначенного инсулина. Больной может переводиться с одного препарата инсулина на другой как в рамках одной группы по АТХ-классификации, так и с ее сменой.

В случае одного и того же МНН перевод с одного инсулина на другой с подтвержденной взаимозаменяемостью, как правило, не требует более частого самоконтроля глюкозы и обучения пациента. Однако перевод с одного инсулина на другой в рамках одного МНН, но с разной фармакокинетикой и фармакодинамикой должен осуществляться по правилам для препаратов с разным МНН.

О развитии нежелательных явлений при назначении инсулинотерапии или переводе пациента с одного препарата инсулина на другой требуется сообщать в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения.

Следует помнить, что решение о переводе с одного препарата инсулина на другой принимает врач с учетом актуальной инструкции по применению лекарственного средства.



Профессор, д.м.н.
Т.Ю. Демидова

Как отметила заведующая кафедрой эндокринологии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор Татьяна Юльевна ДЕМИДОВА, в нашей стране концепция ведения пациентов с СД прежде всего направлена на сохранение качества их жизни, физической и социальной активности.

Адекватная физическая активность является одной из главных составляющих образа жизни. У больных СД физические упражнения улучшают целый спектр сердечно-сосудистых и метаболических исходов, включая чувствительность клеток к инсулину, липидный профиль, сосудистую реактивность и кардиореспираторную пригодность. Более того, доказаны преимущества назначения регулярных физических нагрузок пациентам с СД, начиная с детского возраста.

Основной причиной низкой физической активности пациентов

Персонализация физической нагрузки у пациентов с сахарным диабетом

с СД является страх развития гипогликемии на фоне возросшей нагрузки. Для предотвращения ухудшения самочувствия необходимо обучать больных правилам поведения во время и после таких нагрузок в зависимости от уровня глюкозы в крови, доз введенного инсулина, предполагаемого уровня и длительности физической нагрузки.

Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с СД регулярные физические нагрузки рекомендуются с целью улучшения как показателей гликемического контроля, так и общего состояния здоровья. Помимо положительного влияния на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) они также способны контролировать массу тела, снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшать общее самочувствие. Детям и подросткам в возрасте 6–18 лет показана ежедневная физическая активность 60 минут и более. Она должна включать аэробные упражнения от умеренной до интенсивной степени, упражнения для укрепления мышечной и костной ткани.

Важно, что уровень физических нагрузок для пациентов выбирается индивидуально.

Для предотвращения риска развития гипогликемии во время и после физической нагрузки пациентам с СД 1 типа рекомендуется дополнительный прием углеводов перед кратковремен-

ной физической нагрузкой, снижение дозы инсулина короткого действия и базального инсулина или установка временной базальной скорости инфузии инсулина при использовании помпы перед длительной физической нагрузкой. Таким больным не следует выполнять активные физические упражнения при уровне глюкозы в крови более 13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или более 16 ммоль/л даже без кетонурии для профилактики дальнейшей декомпенсации углеводного обмена.

Пациенты с СД 2 типа перед началом занятий спортом нуждаются в дополнительных обследованиях, особенно при наличии коморбидных состояний. Как известно, у больных СД 2 типа повышен риск развития ишемической болезни сердца, аритмии, сердечной недостаточности, гипертонии. Поэтому при разработке индивидуальных программ тренировок для таких больных следует учитывать результаты электрокардиографии, стресс-эхокардиографии, коронарной визуализации. Перед началом и в течение тренировок у лиц с СД 2 типа необходимо проводить холтеровское мониторирование, во время тренировок – контролировать пульс и артериальное давление. Пациентам с СД 2 типа при наличии или повышенном риске развития ретинопатии и варикозной болезни не реко-



Сателлитный симпозиум компании «Герофарм»

мендуются высокоинтенсивные упражнения⁶.

При планировании программы физических нагрузок у пациентов с СД принципиальное значение имеет время суток в связи с изменением динамики глюкозы в крови. Установлено, что утренние занятия физкультурой повышают риск гипогликемических состояний как у больных СД 1 типа, так и у лиц с СД 2 типа⁷.

Определяющим фактором успешности программы тренировок у пациентов с СД является выбор режима нагрузок. В большинстве международных руководств акцент делается на выполнении аэробных упражнений, особенно у пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Аэробная тренировка увеличивает количество митохондрий, чувствительность клеток к инсулину, уровень окислительных ферментов, эластичность и реактивность кровеносных сосудов, улучшает иммунную функцию. Регулярная аэробная нагрузка снижает риски развития сердечно-сосудистых осложнений при СД 1 и 2 типов. Так, у больных СД 1 типа аэробные тренировки улучшают кардиореспираторную пригодность, снижают инсулинорезистентность, оказывают положительное влияние на уровень липидов и функцию эндотелия.

Силовые тренировки также доказали свою безопасность у пациентов с СД, однако они применяются реже. Силовой тренинг включает два вида нагрузок – базовые и изолирующие. К первой категории относятся упражнения, направленные на большую часть мускулатуры и требующие суще-

ственных затрат энергии. Ко второй – упражнения, прорабатывающие отдельные мышцы. Силовые тренировки у взрослых пациентов с СД 1 типа увеличивают мышечную силу, улучшают показатели HbA1c, метаболическое здоровье⁸. Комбинированные тренировки сопоставимы с аэробным режимом нагрузки. Они ассоциируются с улучшением гликемического контроля, увеличением мышечной массы и кардиореспираторной выносливости, нормализацией массы тела⁶.

Персонализированная программа физической активности у пациентов с СД должна быть направлена на следующие параметры:

- метаболический (гликемический контроль, дислипидемия);
- функциональный (кардиореспираторный фитнес, сосудистая функция, артериальное давление);
- структурный (масса тела).

Кроме того, программа тренировок должна иметь своей целью минимизировать риск возникновения нежелательных реакций, связанных с физическими упражнениями, прежде всего риск гипогликемии.

Важным условием эффективности занятий спортом является постоянный мониторинг уровня глюкозы в крови, в том числе с помощью самоконтроля. В российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД указано, что непрерывное мониторирование глюкозы в режиме реального времени и флеш-мониторирование глюкозы не исключают традиционный самоконтроль гликемии⁹. «Показаний непрерывного мониторирования глюкозы недостаточно для принятия реше-

ния об объеме физических нагрузок, необходимо подтверждение этих данных результатами самоконтроля», – пояснила спикер.

На сегодняшний день для применения в повседневной практике представлены различные системы для определения уровня глюкозы в крови. Глюкометры SelfyCheck Prim и SelfyCheck Regular – современные высокоточные приборы для самостоятельного определения уровня глюкозы в крови от российского производителя «Герофарм». SelfyCheck Regular отличаются стильным и эргономичным дизайном, легким весом (30 г), удобным местом для введения тест-полоски, простым управлением, большим объемом памяти, быстрым временем анализа. Прибор применяется совместно с тест-полосками SelfyCheck Regular, на которые нанесен реагент глюкозооксидаза.

Глюкометр SelfyCheck Prim имеет классический дизайн, подсветку экрана и область введения тест-полоски, память в объеме 1000 тестов, сигнал «Кетоновое предупреждение», кнопку автоматического удаления тест-полосок, программное обеспечение для анализа данных. Прибор используется совместно с тест-полосками SelfyCheck Prim, в которых применяют современные ферментные системы – флаavin-аденин-динуклеотид глюкозодегидрогеназа.

В системах самоконтроля SelfyCheck Prim и Regular дополнительно применена графическая анимация результатов, облегчающая их понимание пациентами.

Подводя итог, профессор Т.Ю. Демидова отметила, что мотивация и обучение пациентов – основы эффективного управления СД.

⁶ Kamps H., Kränkel N., Dörr M. et al. Exercise training for patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: What to pursue and how to do it. A Position Paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // Eur. J. Prev. Cardiol. 2019. Vol. 26. № 7. P. 709–727.

⁷ Buckley J.P., Riddell M., Mellor D. et al. Acute glycaemic management before, during and after exercise for cardiac rehabilitation participants with diabetes mellitus: a joint statement of the British and Canadian Associations of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the International Council for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation and the British Association of Sport and Exercise Sciences // Br. J. Sports Med. 2020. bjsports-2020-102446.

⁸ Colberg S.R., Sigal R.J., Yardley J.E. et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 11. P. 2065–2079.

⁹ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, 2021.



К.псх.н.
О.Г. Мотовилин

Психологическим аспектам в лечении пациентов, страдающих СД, посвятил свое выступление ведущий научный сотрудник отдела прогнозирования и инноваций диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, к.псх.н. Олег Геннадьевич МОТОВИЛИН. Сахарный диабет – динамичное заболевание. Он стабилен с точки зрения этиологии и патогенеза. Однако с течением времени в той или иной степени меняются его клиника, симптоматика, динамика, прежде всего в связи с изменениями методов лечения. Без сомнения, современные технологии и методы предоставляют дополнительные возможности для достижения индивидуальных целей терапии. В настоящее время появились новые препараты и схемы лечения, приборы для непрерывного мониторинга глюкозы, электронные дневники и т.д. Все эти средства направлены на улучшение контроля гликемии и минимизацию риска развития осложнений. Однако во многих случаях пациенты воспринимают изменения настороженно или даже негативно. Этому может быть много объяснений, а именно: существенное изменение привычного образа жизни уже на ранних этапах СД, высокая нагрузка, обусловленная постоянным контролем заболевания, необходимость коррекции схем лечения и т.д. Изменения – это неизвестность, отказ от стабильности, от привычного, то есть от того, что дает ощущение

Психологические барьеры в изменении схемы лечения сахарного диабета

безопасности. В новизне таится потенциальная угроза, особенно тогда, когда она вынужденная.

Существует такое понятие, как инновационный стресс. Это стресс, возникающий в условиях изменений из-за необходимости адаптироваться к ним. Он определяется инновационной установкой – заранее складывающимся отношением к происходящим изменениям. Усиление стресса часто спровоцировано инновационным сопротивлением – стремлением избежать изменений, сохранить привычный образ жизни.

Отношение к изменениям зависит от ряда факторов: особенностей самих изменений (содержание и форма), особенностей личности (личностные характеристики, опыт предшествующих изменений) и социально-психологических факторов (мнение значимых людей, взаимоотношения с врачом).

Если рассматривать характер изменений в процессе лечения СД, то протест вызывают те изменения, которые происходят не по желанию пациента, или те, в которых он не видит пользы. Тяжелее воспринимаются более радикальные изменения.

Личностные особенности пациента с СД напрямую влияют на восприятие изменений. Сниженная самооценка, недостаток уверенности в себе, тревожность, эмоциональная неустойчивость, критичность и высокий уровень недоверия к окружающим, а также использование неэффективных стратегий борьбы со стрессом предрасполагают к повышению сопротивления, к неблагоприятной инновационной установке.

Социально-психологические и социальные факторы, формирующие отношение к изменениям, также существенно влияют на инновационное сопротивление. К ним относятся устойчивое недоверие к официальным источникам информации, негативный опыт социума, общий критический настрой интернет-со-

общества, антирекламу со стороны конкурентов (Social Media Marketing), поддержку протестных настроений значимым социальным окружением (сообществом пациентов с СД). Большую роль в формировании отношения к процессу лечения играет характер взаимоотношений пациента и врача. Слабый контакт, невнимание к переживаниям пациента, неуверенность самого врача в пользу терапии, авторитарный стиль взаимодействия снижают приверженность лечению, увеличивают страх изменения терапии и неприятие новых методов лечения.

Инновационная негативная установка определяет состояние пациентов сильнее, чем реальные последствия изменений. Нередко срабатывает механизм самореализующегося пророчества – ожидание негативных последствий приводит к поведению, соответствующему установке (ошибкам в расчете доз инсулина и др.), и, как следствие, к негативным результатам изменений.

Повышенное внимание пациента с СД к собственному состоянию в условиях перехода на новую схему лечения может привести к сбою в работе механизмов неосознаваемой автоматизированной саморегуляции телесности и вызвать психосоматические реакции. Подобный механизм лежит в основе многих психосоматических нарушений, таких как ятрогенные и ипохондрические расстройства.

Для повышения эффективности лечения необходимо информировать пациентов с СД о новых схемах терапии, учитывая предпочтения и психологические особенности. При этом важно, чтобы информация поступала от официальных источников и была аргументирована данными клинических исследований. Информация также должна исходить от источников, пользующихся доверием пациентов с СД (СМИ, сайты). Могут быть полезны профильные сайты для пациентов с СД.



Сателлитный симпозиум компании «Герофарм»

Информацию должны преподнести представители медицинского сообщества, известные пациентам и вызывающие у них доверие.

Что касается неофициальных источников информации, то наибольшее влияние отмечено со стороны сообществ, с которыми ассоциирует себя пациент. Так, для больных СД может быть важно мнение других пациентов, перешедших

на новые методы лечения и готовых поделиться своим позитивным опытом.

В целях повышения информированности больных можно использовать видеоресурсы, обсуждать новые методы лечения в рамках школы диабета.

«Если врач убежден в пользе нового метода лечения, он с большой долей вероятности сможет убедить в этом

и пациента», – отметил спикер. Задача врача – аккуратно подчеркнуть преимущества и нивелировать риски новых методов лечения. При этом необходимо говорить на понятном пациенту языке, приводить релевантные для него доводы.

«Искусство управления изменениями – одна из ключевых компетенций современного врача», – констатировал О.Г. Мотовилин.

Актуальные вопросы социально-психологической адаптации и самоконтроль гликемии при физических нагрузках у пациентов с сахарным диабетом

Профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств, д.м.н. Елена Николаевна САВЕРСКАЯ отметила, что осознанность и повышенное внимание к здоровью – главные ценности ближайшего десятилетия.

В ходе исследования Ipsos Global Advisor, которое проводилось в июне 2019 г. и охватило 33 страны, включая Россию, установлено, что 80,7% россиян старше 16 лет постоянно придерживаются хотя бы одного из принципов здорового образа жизни, 22% – занимаются физической нагрузкой, 18% – следят за правильным питанием и диетой. Безусловно, пандемия COVID-19 и период самоизоляции 2020 г. внесли свои коррективы в снижение физической активности населения. Однако после закрытия фитнес-центров и введения запрета на тренировки на свежем воздухе возрос спрос на различные тренажеры и спортивный инвентарь, что свидетельствует о повышенном интересе населения к физической активности и сохранению здоровья.

На сегодняшний день физические упражнения являются неотъемлемой частью комплексной помощи взрослым и детям с СД 1 и 2 типов. В связи с чем возросла необходимость активного обсуждения с врачами-эндокринологами современ-

ных подходов в области физической активности и спорта для больных СД, создания современных клинических и методических рекомендаций по физической активности как для медицинского сообщества, так и для пациентов и тренерского состава. Кроме того, следует скорректировать законодательную базу в сфере регулирования физических нагрузок при СД, в частности уделить особое внимание доступности массового спорта, активного отдыха и физических нагрузок в рамках здорового образа жизни, а также в рамках спорта высоких достижений.

Одна из актуальных проблем – разработка специализированных подходов и программ для физического воспитания детей, страдающих СД. Дети с диабетом хотят жить полноценной жизнью, но фактически не имеют такой возможности. Они испытывают трудности при адаптации к физическим нагрузкам в общих группах, иногда не умеют или не хотят контролировать уровень глюкозы в крови во время тренировок, стесняются пользоваться медицинскими гаджетами, испытывают неловкость, если нужно принять быстрые углеводы или ввести инсулин. Для того чтобы устроить ребенка с СД в спортивную секцию, большинство родителей скрывают диагноз, опасаясь получить отказ. Зачастую тренеры боятся брать ответственность за жизнь и здоровье таких детей. Кроме того, многие из них не обладают достаточными знаниями о СД.



Профессор, д.м.н.
Е.Н. Саверская

В клинических рекомендациях «Сахарный диабет 1 типа у детей» 2021 г. сказано о необходимости регулярных физических нагрузок как неотъемлемой части лечения СД 1 типа и о важности постоянного обучения пациента и членов его семьи поведению перед, во время и после физических нагрузок в зависимости от уровня гликемии, предшествующих доз введенного инсулина, предполагаемого уровня и длительности физической нагрузки.

Всем детям и подросткам показана регулярная физическая активность продолжительностью 60 минут. Уровень физических нагрузок выбирается индивидуально.

Однако на определенном этапе начинаются разногласия в законодательной базе, касающиеся допуска детей с СД к занятиям физкультурой и спортом. Дело в том, что дети с СД 1 типа относятся к третьей и четвертой группам здоровья. Согласно приказу Минздрава России от 23.10.2020 № 1144н, лица, которым в результате диспансеризации или медицинского осмотра установлена четвертая группа здоровья, несовершеннолетние

IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов
«Инновационные технологии в эндокринологии»

со специальной медицинской группой здоровья к занятиям физической культурой и выполнению нормативов не допускаются. Таким образом, дети с СД относятся к категории инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья. Для принятия решения о допуске к прохождению спортивной подготовки, занятиям физкультурой они должны направляться к специалисту по спортивной медицине.

В России в 2012 г. ратифицирована конвенция Организации Объединенных Наций о правах инвалидов, начала реализовываться государственная программа «Доступная среда», были введены новые регламенты в отношении формирования доступной среды для инвалидов, в частности для обеспечения участия детей-инвалидов в занятиях спортом, однако при воплощении этих постановлений и программ возник ряд объективных трудностей.

В связи с этим, несмотря на то что численность лиц с ограниченными возможностями здоровья, занимающихся адаптивным спортом, в РФ постепенно увеличивается, для пациентов с СД доступность программ спортивной подготовки остается на низком уровне. Так, по данным 2021 г., из 48,8 тыс. детей с СД в РФ по программам спортивной подготовки в физкультурно-спортивных организациях занимаются только 2,6%.

По словам профессора Е.Н. Саверской, на сегодняшний день существует потребность во внесении изменений в законодательную базу, для того чтобы дети с диабетом получили более широкие возможности для занятий спортом. Необходимо внести изменения в приказ Минздрава России от 23.10.2020 № 1144 по допуску лиц к занятиям спортом в соответствии с видом спорта, спортивной дисциплиной, возрастом, полом при болезнях эндокринной системы в части расширения возможностей детей с СД 1 типа для занятий спортом, включая соревнования. Следует также изменить подход к подготовке спортивных врачей и тренеров в части ознакомления с особенностями СД. В каждом конкретном случае необ-

ходима проработка индивидуального плана тренировок с участием врача-эндокринолога и спортивно-го врача.

В настоящее время в России реализуется уникальная социальная оздоровительно-образовательная программа для детей и подростков с диабетом «Диабет. Танцы. Дети». Ее задачи – адаптировать детей к физическим нагрузкам различной интенсивности в режиме реального времени, обучить детей и их родителей навыкам самоконтроля и управления СД при физической активности. Программа направлена на социально-психологическую адаптацию детей и подростков с СД среди сверстников и в социуме посредством формирования эстетической и творческой культуры танцевальной деятельности. В рамках программы «Диабет. Танцы. Дети» разрабатываются рекомендации для тренерского состава по организации работы в общих и адаптивных спортивных группах. Программу сопровождают тренеры, врачи-эндокринологи, клинические психологи, организаторы и координаторы.

Программа стартовала в сентябре 2020 г. В ней приняли участие 13 детей и подростков с СД 1 типа в возрасте от 7 до 15 лет, 11 близких родственников (братья и сестры) в возрасте от 4 до 13 лет, родители, среди которых три матери с СД 1 типа, две – с СД 2 типа. Занятия в адаптивной группе проходят три раза в неделю, их продолжительность – 60 минут. В течение урока проводится трехкратный контроль гликемии.

Следует отметить, что выбор бальных танцев не был случайным. Бальные танцы – вид спорта, включающий аэробные и анаэробные физические нагрузки. Занятия бальными танцами не только повышают выносливость, развивают координацию, но и позволяют побороть страх и неуверенность в себе, способствуют эстетическому и духовному развитию.

Через три – шесть месяцев занятия танцами у детей с СД 1 типа значительно повысилась физическая активность – общая продолжитель-

ность занятий в зале и дома в течение недели составила пять – семь часов. Кроме того, в группе детей с СД улучшился контроль гликемии во время физической активности. Развития эпизодов гипо- и гипергликемии в ответ на физическую нагрузку различной интенсивности во время занятий не зафиксировано.

В ходе программы дети с СД получили знания о том, с какими показателями гликемии можно начинать занятие и при каких его необходимо остановить, научились компенсировать гипо- и гипергликемию перед тренировкой, регулярно вести дневники самоконтроля, что позволяет своевременно корректировать питание и дозы инсулина.

Важно, что дети с СД 1 типа перестали стесняться пользоваться медицинскими гаджетами не только на спортивных занятиях, но и в обычной жизни. В перспективе в рамках программы «Диабет. Танцы. Дети» планируется изучить влияние физических нагрузок различной интенсивности в профессиональном и массовом спорте у лиц с СД, разработать методические рекомендации по физической культуре и спорту для врачей-эндокринологов, врачей спортивной медицины, тренеров, пациентов, провести научные мероприятия по данной проблеме.

Кроме того, программа продолжит осуществлять образовательную деятельность в таких направлениях, как неординарный формат школы диабета для детей и их родителей, взрослых пациентов с СД, инклюзия детей с диабетом в социум, социально-психологическая адаптация, управление СД во время физической активности, снятие психологических барьеров перехода на новые приборы самоконтроля и инсулины. В заключение профессор Е.Н. Саверская подчеркнула, что привлечение общественности к проблеме СД, пропаганда пользы и возможностей здорового образа жизни и спорта высоких достижений для детей и взрослых с СД способствуют снижению бремени заболевания, повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни. 🌐

ИНСУЛИНЫ ГЕРОФАРМ

МЫ СОЗДАЕМ ЗДОРОВОЕ БУДУЩЕЕ

РинГлар® • РинЛиз® • РинФаст® • РинЛиз®Микс 25 • РинФаст®Микс 30

5

шприц-ручек
по 3 мл

ГЕРОФАРМ

 **ГЕРОФАРМ**

191144, Санкт-Петербург,
административно-деловой
квартал «Невская Ратуша»,
Дегтярный переулок, 11Б, 10-й этаж
Тел.: +7(812)703-79-75,
факс: +7(812)703-79-76
e-mail: inform@geropharm.ru
www.geropharm.ru



Многофакторный подход к управлению сахарным диабетом 2 типа: фокус на препараты инкретинового ряда

В рамках юбилейной конференции «Эндокринология – вызовы 21 века» 14 октября 2021 г. в Москве состоялся симпозиум при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини». Одним из ключевых докладов мероприятия был доклад заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА. Ведущий российский эксперт в области диабетологии рассказал о преимуществах использования препаратов инкретинового ряда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.



В начале выступления спикер сделал акцент на словосочетании «многофакторный подход» как ключевом термине современной диабетологии. В настоящее время фокус терапии сахарного диабета (СД) 2 типа сместился с глюкоцентрического на патофизиологический, что предполагает воздействие на ключевые процессы развития и прогрессирования заболевания.

Патофизиологически обоснованная терапия оказывает влияние и на риск развития или прогрессирования сочетанных патологий. Это особенно актуально в отношении пациентов с СД 2 типа. Установлено, что при СД 2 типа патогенетические механизмы сердечно-сосудистых и почечных нарушений едины. Кроме того, они усиливают друг друга, то есть речь уже идет о кардиоренальном континууме. Таким образом, для коррекции сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа также требуется многофакторный подход: улучшение контроля гликемии, артериального давления и дислипидемии.

В одном из хрестоматийных исследований UKPDS было доказано, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) у больных СД 2 типа всего на 1% способствовало уменьшению риска развития микроангиопатии на 37%, катаракты – на 19%, острого инфаркта миокарда и сердечной недостаточности – на 16%, ампутации нижних конечностей – на 43%, общей смертности – на 6%¹. Однако необходимо добиваться не просто снижения HbA1c, что, несомненно, важно, а достижения индивидуальных целевых значений.

Помимо гипергликемии еще одним мощным фактором риска развития кардиоваскулярных осложнений признана избыточная масса тела. Существует четкая патофизиологическая связь между ожирением, инсулинорезистентностью и риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что ожирение поддерживает вялотекущее воспаление. Так, адипоциты, из которых в основном состоит жировая ткань, вырабатывают большое

количество цитокинов, в том числе провоспалительных. Это приводит к развитию хронического воспаления и нарушению секреции адипокинов. Нарушение секреции, а также действия адипокинов может быть ведущим фактором развития инсулинорезистентности, нарушения метаболизма липидов и глюкозы. Данные пептиды оказывают разнонаправленное влияние на организм и при нарушении взаимодействия способствуют возникновению ассоциированных с ожирением социально значимых заболеваний и состояний, таких как атеросклероз, СД 2 типа, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, инсульт.

Артериальная гипертензия – достаточно часто выявляемая патология у лиц с СД 2 типа. Повышенное артериальное давление у таких больных может быть следствием инсулинорезистентности. Избыточная выработка инсулина в качестве компенсаторного механизма способствует ретенции натрия в почечных канальцах, а она, по закону

¹ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

осмотического градиента жидкости, приводит к волно-зависимой гипертензии.

Артериальная гипертензия – один из значимых факторов возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что снижение артериального давления способствовало уменьшению риска смерти на 32%, развития инсульта на 44%^{2,3}. По словам профессора А.М. Мкртумяна, гипогликемия в отношении сердечно-сосудистого риска может быть даже опаснее умеренной гипергликемии. Гипогликемия ассоциируется со значительным повышением частоты сердечно-сосудистых событий, нефатальных инфарктов и инсультов, сердечно-сосудистой смерти. Так, при тяжелой гипогликемии частота сердечно-сосудистых событий составляла 16,8%, без тяжелой гипогликемии – 10,2%⁴.

С учетом сказанного идеальный препарат для лечения сахарного диабета должен быть эффективным, безопасным (прежде всего в отношении гипогликемий) и удобным для применения. Кроме того, он должен влиять и на такие факторы сердечно-сосудистого риска, как избыточная масса тела, дислипидемия и артериальное давление. «Главное, что такая терапия должна быть патофизиологически обоснованной», – подчеркнул профессор А.М. Мкртумян.

Согласно последним данным, немаловажная роль в развитии СД 2 типа отводится инсулинозависимым гормонам, или инкретинам, которые вырабатываются в кишечнике в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. На сегодняшний день установлено, что из 11 патофизиологических элементов, ассоциированных с развитием СД 2 типа, инкретины могут восстановить семь⁵. Поэтому инкретин-направленную терапию можно считать патофизиологически обоснованной.

Инкретины играют ключевую роль в регуляции гомеостаза глюкозы⁶⁻⁸. При пероральном приеме пищи углеводы, содержащиеся в ней, стимулируют секрецию таких инкретинов, как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП). Период полураспада ГПП-1 составляет от 60 до 120 секунд. Для здорового организма этого времени достаточно, чтобы произошел глюкозозависимый выброс инсулина. Однако у больных СД 2 типа уровень инсулиноотропных гормонов снижен, особенно уровень ГПП-1. В этом случае необходима либо заместительная терапия аналогами на-

званных гормонов, либо подавление дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) – фермента, который ингибирует инкретины. Подавление ДПП-4 приводит к повышению уровня и активации собственных ГПП-1^{9,10}.

Терапия ингибиторами ДПП-4 влияет на все показатели гликемического контроля: и на гликированный гемоглобин, и на гликемию натощак, потому что подавляет продукцию глюкозы печенью, и на постпрандиальную гликемию, и на суточную амплитуду колебаний гликемии^{11,12}. В плацебоконтролируемом исследовании показано, что на фоне приема ситаглиптина (препарата Кселевия®) уровень активной формы ГПП-1 (уровень собственных инкретинных) и С-пептида повышался, а уровень глюкагона и глюкозы, наоборот, снижался¹³.

В сравнительном исследовании ситаглиптина и метформина у пациентов с СД 2 типа установлено, что ситаглиптин не менее эффективен, чем метформин, в снижении гликемии¹⁴.

Даже сульфонилмочевина, мощнейший секретоген, причем глюкозозависимый, в комбинации с метформином была сопоставима с комбинацией ситаглиптина и метформина в отношении снижения уровня HbA1c¹⁵.

² National Diabetes Statistics Report, 2014 – CDC stacks // https://stacks.cdc.gov/view/cdc/cdc_23442_DS1.

³ UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *BMJ*. 1998. Vol. 317. № 7160. P. 703–713.

⁴ Zoungas S., Patel A., Chalmers J. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 15. P. 1410–1418.

⁵ Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 2. P. 179–186.

⁶ Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9548. P. 1696–1705.

⁷ Nauck M.A. Unraveling the science of incretin biology // *Eur. J. Intern. Med.* 2009. Vol. 20. Suppl. 2. P. S303–308.

⁸ Kendall D.M., Cuddihy R.M., Bergenstal R.M. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use // *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122. № 6. Suppl. P. S37–50.

⁹ Rothenberg P. Roles of insulin and glucagon in normal glucose homeostasis // *Diabetes*. 2000. Vol. 49. № 1. P. A39. Abstr. 160-OR.

¹⁰ Deacon C.F., Nauck M.A., Toft-Nielsen M. et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. № 9. P. 1126–1131.

¹¹ Hirsch I.B. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does! // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. № 8. P. 1610–1614.

¹² Monnier L., Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 2. P. S150–154.

¹³ Auling B.A., Bedorf A., Kutscherauer G. et al. Defining the role of GLP-1 in the enteroinsular axis in type 2 diabetes using DPP-4 inhibition and GLP-1 receptor blockade // *Diabetes*. 2014. Vol. 63. № 3. P. 1079–1092.

¹⁴ Kushner P. Minimizing the risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2010. Vol. 3. P. 49–53.

¹⁵ Seck T., Nauck M., Sheng D. et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64. № 5. P. 562–576.



Не менее актуальный вопрос – сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающих препаратов. Профиль сердечно-сосудистой безопасности алоглиптина и плацебо сравнивали в исследовании EXAMINE¹⁶, ситаглиптина и плацебо – в исследовании TECOS^{17, 18}. В исследовании TECOS было показано, что ситаглиптин non-inferiority, то есть не хуже, чем плацебо, но и non-superiority, то есть не лучше, чем плацебо, в отношении кардиобезопасности. Полученные в ходе исследований данные свидетельствуют о сердечно-сосудистой безопасности данного класса препаратов. Что касается частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, то в исследовании саксаглиптина, который тоже является ингибитором ДПП-4, установлено повышение частоты госпитализаций на фоне его применения по сравнению с приемом плацебо¹⁹. Однако в исследовании ситаглиптина такой негативный эффект не наблюдался. По частоте госпитализаций по причине сердечной недостаточности терапия ситаглиптином оказалась сопоставима с приемом плацебо¹⁷. Установлено также, что добавление ситаглиптина к ранее проводившейся сахароснижающей терапии способствовало уменьшению инсулинорезистентности и улучшению липидного профиля (снижению уровня общего холестерина и, что самое главное, атерогенных липопротеинов низкой плотности)²⁰. «Таким образом, ситаглиптин влияет и на другие факторы сердеч-

но-сосудистого риска», – констатировал спикер.

Еще один важный факт, связанный с приемом ситаглиптина, касается сокращения области инфаркта за счет ГПП-1-зависимого механизма, что было подтверждено в эксперименте на животных моделях²¹. Эффект наблюдался при гликемии 11 ммоль/л.

Следует отметить, что данный вопрос вызывает много дискуссий: это действительно результат ингибирования ДПП-4 или же это результат повышения уровня ГПП-1? Когда возникает ишемия, организм из костного мозга направляет поток стволовых клеток в область ишемии, где осуществляется дифференцировка этих клеток в кардиомиоциты. Осуществляется этот процесс под влиянием фактора дифференцировки стволовых клеток. Этот фактор угнетен при высоком уровне ДПП-4.

В настоящее время также доказана способность ситаглиптина уменьшать альбуминурию²². Так, на фоне приема ситаглиптина показатели альбуминурии существенно снижаются уже через полгода. При приеме других сахароснижающих препаратов такого эффекта не отмечается.

Стартовая комбинированная терапия ситаглиптином и метформином гораздо эффективнее монотерапии метформином²³, поэтому она должна быть назначена как можно раньше тем пациентам, которые не достигают целевых показателей или у которых на старте HbA1c превышает хотя бы на 1% целевой показатель, например 8 вместо 7%. Фиксированные комбинации ха-

рактеризуются комплементарным механизмом действия, благодаря чему удается более быстро достигать гликемического контроля при меньших дозах каждого из их компонентов.

Кроме того, ранняя интенсивная комбинированная терапия способна скорректировать патофизиологические нарушения, о которых было сказано выше, и предотвратить развитие осложнений.

Одной из таких комбинаций является фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина (препарат Велметия®). Ее применение способствует достижению целевых показателей гликемии у большинства пациентов с СД 2 типа.

В ходе обсуждения доклада были подняты вопросы о возможности применения метформина при наличии ожирения, но в отсутствие СД 2 типа.

По мнению профессора А.М. Мкртымяна, сегодня пациенты осведомлены о таких эффектах метформина, как активация генов долголетия, антиэйджинговый эффект, снижение аппетита и, как следствие, массы тела, профилактика развития сахарного диабета.

Для лечения предиабета метформин применяется с 2016 г. Согласно российским стандартам, диагноз «предиабет» устанавливается при уровне HbA1c от 6,0 до 6,4% включительно. Однако назначение метформина возможно и при HbA1c 5,7%, что согласуется со стандартами Международной федерации диабета и Американской диабетической ассоциации, согласно которым предиабет диагностируется при уровне HbA1c от 5,7 до 6,4%. ☼

¹⁶ Zannad F, Cannon C.P, Cushman W.C. et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial // Lancet. 2015. Vol. 385. № 9982. P. 2067–2076.

¹⁷ Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.

¹⁸ Scheen A.J., Paquot N. TECOS: confirmation of the cardiovascular safety of sitagliptin // Rev. Med. Liege. 2015. Vol. 70. № 10. P. 511–516.

¹⁹ Di Lenarda A., Candido R., Cioffi G., Bossi A.C. The SAVOR-TIMI 53 study // G. Ital. Cardiol. (Rome). 2014. Vol. 15. № 6. P. 335–339.

²⁰ Derosa G. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation // Fundam. Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 28. № 2. P. 221–229.

²¹ Mocanu et al. Poster presented at International Society for Heart Research meeting. NICE, 2009.

²² Mori H., Okada Y., Arai T., Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Investig. 2014. Vol. 5. № 3. P. 313–319.

²³ Reasner C., Olansky L., Seck T.L. et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 7. P. 644–652.

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества



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



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



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

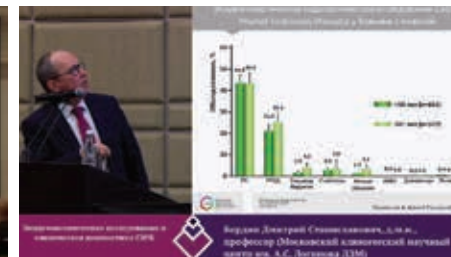


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

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

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





Долгожданная реальность: возможность объемной нефропротекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Возможности объемной нефропротекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа обсуждались на симпозиуме «Золотой век: сдвиги парадигмы подходов к ведению пациентов с СД 2 типа и ХБП. Дискуссия эндокринолога и нефролога», который состоялся в середине октября при поддержке компании AstraZeneca в рамках юбилейной конференции «Эндокринология – вызовы 21 века». В дискуссии приняли участие два спикера – Ирина Николаевна БОБКОВА, д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), и Нина Александровна ПЕТУНИНА, д.м.н., член-корреспондент Российской академии наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.

Симпозиум проходил в преддверии анонса нового показания для применения препарата Форсига, а именно «хроническая болезнь почек», что, несомненно, является важнейшим открытием в терапии пациентов с хронической болезнью почек вне зависимости от наличия у них сахарного диабета.

Диалог нефролога и эндокринолога начался с обсуждения концепции хронической болезни почек (ХБП). По словам И.Н. Бобковой, данная концепция была предложена в 2002 г. и сейчас принята во всем мире. Спикер подчеркнула, что ХБП – это наднозологическое понятие, под которым понимают наличие у пациента стойких, то есть наблюдаемых в течение более трех месяцев, признаков повреждения почек, к которым прежде всего относятся изменения лабораторных показателей крови и мочи либо изменения, выявленные при проведении биопсии, ультразвукового исследования и т.д.¹ Надежным маркером ХБП независимо от того, установлены ли

какие-либо изменения в анализах мочи, считается расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 60 мл/мин/1,73м². И хотя в настоящее время известны маркеры повреждения почек, определены группы риска в отношении развития ХБП, патология обычно выявляется только на поздних стадиях.

В основе развития ХБП чаще всего лежат сахарный диабет, артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания, поэтому прирост заболеваемости происходит параллельно с повышением распространенности сахарного диабета и/или сердечно-сосудистой патологии.

О недооцененности проблемы ХБП свидетельствует количество таких боль-

ных. Так, на сегодняшний день в мире от ХБП страдает более 800 млн человек, то есть каждый десятый имеет маркеры повреждения функции почек²⁻⁴.

В России эпидемиологические данные не отличаются от эпидемиологических данных других стран. Подтверждением тому служат результаты скрининговых исследований, проведенных при участии специалистов Сеченовского Университета. Одно из них было организовано в 2009 г. на базе Коломенской центральной районной больницы^{5,6}. Тогда сотрудники университета, в том числе сотрудники кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, изучили

¹ Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации // Ассоциация нефрологов России. 2019.

² GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. 2018. Vol. 392. № 10159. P. 1789–1858.

³ Wong L.Y., Liew A.S.T., Weng W.T. et al. Projecting the burden of chronic kidney disease in a developed country and its implications on public health // Int. J. Nephrol. 2018. № 2018. ID 5196285.

⁴ Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2016. Vol. 1. № 7. P. e0158765.

⁵ Шалягин Ю.Д., Боярский М.С., Лукишина Л.П., Швецов М.Ю. Распространенность снижения функции почек у больных, проходивших лечение в Коломенской ЦРБ, не наблюдавшихся ранее нефрологом, и которым ранее не ставился диагноз заболевания почек, 2010 // <http://dializ46.ru/content/fil>.

⁶ Швецов М.Ю., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышов Е.С. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей / под ред. Е.М. Шиловой. М., 2012.

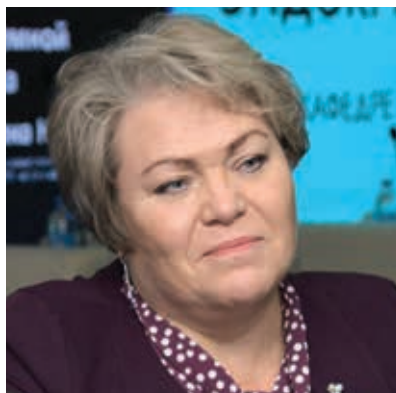


Сателлитный симпозиум компании AstraZeneca

более 1000 историй болезни пациентов, которые обследовались в терапевтических отделениях больницы. Это были лица от 30 до 50 лет, ранее не наблюдавшиеся у нефролога. Было установлено, что рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² имела место у каждого шестого пациента без заболевания сердечно-сосудистой системы и у каждого четвертого с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Другое скрининговое исследование, в котором в качестве маркера ХБП использовалась альбуминурия, было проведено на базе центров здоровья Московской области, в которые условно здоровые лица обращаются с целью мониторинга отдельных показателей⁷. Маркеры альбуминурии у них оказались достаточно выраженными. Как было отмечено ранее, значимая роль в развитии ХБП отводится сахарному диабету, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистым заболеваниям. При этом лидирующие позиции сохраняются за сахарным диабетом. По мере увеличения длительности сахарного диабета увеличивается и распространенность ХБП^{2,8,9}. Кроме того, чем больше стаж диабета, тем чаще выявляются все маркеры ХБП – альбуминурия, протеинурия и снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м².

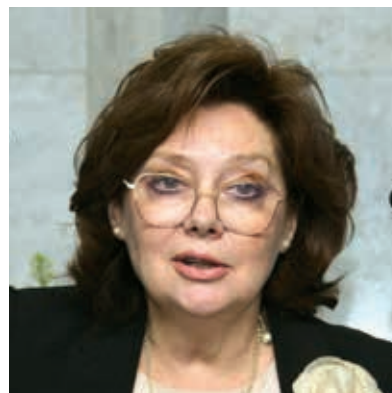
Клиницисты более успешны в диагностике ХБП третьей – пятой стадий, чем первой и второй¹⁰. Установлено, что у пациентов с сахарным диабетом и первой-второй стадиями ХБП патология обнаруживается только в 3,4% случаев. По мере усугубления ХБП ее выявляемость увеличивается до 18%. Более чем у половины больных ХБП определяется на четвертой и пятой стадиях, а это уже преддиализные состояния¹⁰⁻¹².



Профессор, д.м.н. И.Н. Бобкова

Немое течение патологии препятствует ее раннему скринингу и лечению, когда еще возможно воздействовать на модифицируемые факторы для предупреждения развития терминальной почечной недостаточности.

«Хроническая болезнь почек – это понятие, объединяющее не разные нозологии, не определенные маркеры, это понятие, прежде всего отражающее общие механизмы развития и прогрессирования заболевания, поэтому нефропротекция направлена не на какой-то частный механизм повреждения почек, а именно на те общие универсальные механизмы, которые приводят к такому повреждению и способствуют его прогрессированию», – подчеркнула профессор И.Н. Бобкова. Среди таких универсальных механизмов спикер указала внутриклубочковую гипертензию, которая хорошо известна эндокринологам, поскольку «чистая модель» внутриклубочковой гипертензии – это поражение почек при сахарном диабете. Внутриклубочковая гипертензия – очень распространенное состояние. У больных сахарным диабетом она



Профессор, д.м.н. Н.А. Петунина

развивается в результате дисгормональных изменений, которые влияют на тонус приносящей и выносящей артериол. По мере того как почечное заболевание прогрессирует и постепенно склерозируются клубочки, оставшиеся клубочки будут находиться в состоянии внутриклубочковой гипертензии. Адаптация оставшихся нефронов направлена на то, чтобы поддержать почечную функцию, что объясняет их нахождение в состоянии гиперфильтрации. Поэтому прогрессирование любого давно текущего заболевания будет проходить стадию внутриклубочковой гипертензии.

До определенного времени для преодоления внутриклубочковой гипертензии в распоряжении врачей была только блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Еще одна составляющая общего механизма развития ХБП – протеинурия. Протеинурия характеризуется как наличие в моче белка, обычно альбумина. Проксимальным канальцам приходится реабсорбировать этот белок. В результате клетки проксимальных канальцев из реабсорбирующих превращаются в воспалительные

⁷ Шалягин Ю.Д., Пягай Н.Л., Иванова Е.С., Швецов М.Ю. Частота встречаемости различных значений альбуминурии у лиц, обратившихся в Центры здоровья Московской области, n = 1924, 2012 // <http://dializ46.ru/content/fil>.

⁸ Xie Y, Bowe B, Mokdad A.H. et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016 // *Kidney Int.* 2018. Vol. 94. № 3. P. 567–581.

⁹ Zelnick L.R., Weiss N.S., Kestenbaum B.R. et al. Diabetes and CKD in the United States population, 2009–2014 // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Vol. 12. № 12. P. 1984–1990.

¹⁰ Szczech L.A., Stewart R.C., Su H.-L. et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-CKD Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease) // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 11. P. e110535.

¹¹ Fraser S.D., Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care // *Pragmat. Obs. Res.* 2016. Vol. 7. P. 21–32.

¹² Vaidya S.R., Aeddula N.R. Chronic Renal Failure // *StatPearls Publishing.* 2020 // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>.



и начинают синтезировать медиаторы воспаления в интерстиции, где и развивается процесс воспаления, что неизбежно заканчивается фиброзом. В результате неспецифический фиброз возникает не только в клубочках, но и в тубулоинтерстициальной ткани¹³.

«При наличии стойкой и высокой альбуминурии или протеинурии речь идет лишь о разных темпах формирования тубулоинтерстициального фиброза, вот почему еще одно из важных направлений нефропротекции – убрать протеинурию», – констатировала профессор И.Н. Бобкова. Для этих целей нефрологи обычно используют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

Профессор Н.А. Петунина, согласившись с основными выводами коллеги о важности нефропротекции, подчеркнула, что, несмотря на то что ХБП прежде всего нефрологическая проблема, она имеет прямое отношение и к эндокринологии, поэтому воздействие на факторы риска развития и прогрессирования ХБП – это задача и эндокринолога.

По мнению спикера, главная причина развития ХБП в эндокринологической практике – это сахарный диабет 1 и 2 типов. Хотя традиционно считается, что диабетическая нефропатия – это результат модели гипергликемии при сахарном диабете 1 типа. При СД 2 типа разворачивается свой сценарий нефропатии, гипергликемия лишь завершающий этап процесса. Однако этот пул пациентов более значим, так как диабетическая нефропатия в основ-

ном диагностируется при сахарном диабете 2 типа.

Согласно данным Федерального регистра больных сахарным диабетом, наблюдается возрастание числа случаев выявления диабетической болезни почек, при этом диагноз преимущественно устанавливается на С2 и С3а стадиях¹⁴. Этот факт не может не радовать, учитывая общую тенденцию по выявляемости ХБП уже на более поздних стадиях.

«Важно помнить, что если при СД 1 типа установлен определенный диапазон времени, в течение которого нужно проводить скрининг на предмет альбуминурии, и в клинических рекомендациях это учтено, то при СД 2 типа такой скрининг необходимо выполнять на момент постановки диагноза», – прокомментировала профессор Н.А. Петунина. Результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют об этом. Так, в одном из исследований сравнивали две группы пациентов: с впервые установленным диагнозом и диагнозом, установленным при проведении скрининга¹⁵. В обеих группах отмечалась высокая частота случаев развития таких осложнений, как ретинопатия, нейропатия, микроальбуминурия. Маркер микроальбуминурии составлял 26,7 и 17,0% соответственно.

Наличие осложнений сахарного диабета уже на старте заболевания можно объяснить неконтролируемой гипергликемией в течение четырех – семи лет до постановки клинического диагноза¹⁶. Именно поэтому скрининг ХБП необходим уже на старте заболевания.

Факторы риска возникновения и прогрессии диабетической нефропатии едины¹⁷, например нарастающая альбуминурия и уменьшение рСКФ. Воздействие на них позволяет снизить риск прогрессирования заболевания. Продолжая дискуссию, И.Н. Бобкова отметила, что ХБП опасна не только тем, что способна прогрессировать в почечную недостаточность, но и тем, что обуславливает очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) в зависимости от исходных значений рСКФ и альбуминурии изучен в масштабном метаанализе, охватившем 13 стран и более 600 тыс. пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе¹⁸. Согласно результатам метаанализа, только один из 30 пациентов с продвинутой стадией ХБП умирал от почечной недостаточности. Причиной смерти остальных больных были ССО. При этом четко прослеживалась связь между рСКФ, альбуминурией, протеинурией и ССО. Чем ниже была рСКФ, тем выше – частота ИБС, инсульта. При высокой альбуминурии, появлении стойкой протеинурии частота развития ИБС, инсульта и тяжелых аритмий также увеличивалась¹⁸.

По словам профессора Н.А. Петуниной, нефрологам и кардиологам хорошо известно, что само по себе снижение рСКФ и повышение альбуминурии является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти¹⁹.

¹³ Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease // Br. J. Clin. Pharmacol. 2013. Vol. 76. № 4. P. 516–523.

¹⁴ Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 160–169.

¹⁵ Spijkerman A.M., Dekker J.M., Nijpels G. et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 9. P. 2604–2608.

¹⁶ Harris M.L., Klein R., Welborn T.A., Knudman M.W. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis // Diabetes Care. 1992. Vol. 15. № 7. P. 815–819.

¹⁷ KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. Suppl. 2013. Vol. 3. № 1. P. 1–150.

¹⁸ Matsushita K., Coresh J., Sang Y. et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol. 3. № 7. P. 514–525.

¹⁹ Fox C.S., Matsushita K., Woodward M. et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9854. P. 1662–1673.



Сателлитный симпозиум компании AstraZeneca

Сердечно-сосудистые осложнения в свою очередь повышают риск снижения функции почек и неблагоприятных нефрологических исходов²⁰.

На сегодняшний день достаточно хорошо изучены кардиоренальные взаимоотношения. Ярким примером тому служит ХСН. У пациентов с ХСН более быстро снижается рСКФ, более быстро развивается ХБП, у данных пациентов чаще отмечаются эпизоды острого почечного повреждения уже при имеющейся почечной недостаточности. Это связано как со снижением сердечного выброса и перфузии, так и с ускорением атеросклеротических процессов. Ухудшение работы почек ассоциируется с задержкой натрия, воды, развитием анемии, активацией РААС, что усугубляет сердечно-сосудистую патологию. Порочный круг замыкается.

В свою очередь профессор И.Н. Бобкова отметила еще один важный факт, связанный с почечной недостаточностью и хорошо известный эндокринологам, – это нарушение минерального и костного метаболизма. Вследствие таких нарушений кальций вымывается из костей и откладывается в первую очередь в стенках сосудов. Из-за вторичного гиперпаратиреоза возникает кальциноз среднего слоя стенки артерии. Стенка артерии становится ригидной, твердой, и в результате сердечного выброса происходит повреждение органа-мишени²¹. Поэтому важно проводить протективные мероприятия еще до того, как пациент попадет в группу высокого риска развития ССО. До настоящего времени на все названные факторы нефрологи могли воздействовать в основном блокадой РААС.

По словам профессора Н.А. Петуниной, эндокринологи также видят

в рамках кардиоренометаболического альянса высокую сердечно-сосудистую смертность, сетуют на позднюю диагностику ХБП и также хотят иметь возможность устанавливать диагноз на более ранних стадиях и начинать лечение своевременно.

В настоящее время собрана достаточно убедительная доказательная база в отношении положительной роли снижения массы тела, улучшения чувствительности клеток к инсулину (исследование Look AHEAD), гликемического контроля (исследование UKPDS), гликемического контроля и контроля артериального давления (исследование ADVANCE)²².

Эндокринологи также пользуются доказательной базой, существующей в отношении применения ингибиторов РААС. Препараты данной группы обычно назначаются на ранних стадиях сахарного диабета, в том числе при нормальном системном артериальном давлении. Однако большинство исследований ингибиторов РААС относится к 1990-м и 2000-м гг. Другие попытки оценить прямые ингибиторы ренина, комбинацию блокаторов рецептора ангиотензина и АПФ показали нейтральные либо худшие результаты.

Перспективы открылись, когда появилась возможность воздействовать на гипертензию внутри клубочка с помощью ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2 (НГЛТ-2). Препараты данной группы в серии исследований сердечно-сосудистой безопасности продемонстрировали не только свои кардиопротективные, но и нефропротективные свойства.

Так, в плацебоконтролируемом исследовании DECLARE-TIMI 58 по сердечно-сосудистой безопасности да-

паглифлозина (препарата Форсига) продемонстрирована возможность раннего воздействия на почки (изменения внутри клубочка)²³. В отличие от исследований EMPA-REG OUTCOME²⁴, VERTIS²⁵, в которых принимали участие 99% больных с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в исследовании DECLARE-TIMI 58 60% пациентов имели факторы сердечно-сосудистого риска. Это были сохраненные пациенты со средней рСКФ 85 мл/мин/1,73м², альбуминурией – 30 мг/г. В качестве вторичной комбинированной конечной точки в исследовании DECLARE-TIMI 58 было выбрано замедление снижения рСКФ на 40%, а также предотвращение достижения развития терминальной стадии ХБП или почечной и сердечно-сосудистой смерти. По этим показателям группа дапаглифлозина превосходила группу сравнения на 24% (относительный риск (ОР) 0,76 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,67–0,87, $p < 0,0001$). Анализируя почечную вторичную конечную точку (снижение рСКФ на 40%, развитие терминальной почечной недостаточности, наступление почечной смерти), исследователи установили, что дапаглифлозин ассоциировался с еще более выраженным снижением относительного риска – на 47% (ОР 0,53 (95% ДИ 0,43–0,66, $p < 0,0001$)) за счет замедления темпов снижения скорости клубочковой фильтрации²³.

За четыре года исследований дапаглифлозин продемонстрировал неоспоримые кардио-нефропротективные свойства у пациентов с СД 2 типа, в том числе при раннем вмешательстве²⁶.

²⁰ George L.K., Koshy S.K.G., Molnar M.Z. et al. Heart failure increases the risk of adverse renal outcomes in patients with normal kidney function // *Circ. Heart. Fail.* 2017. Vol. 10. № 8. P. e003825.

²¹ Schefold J.C., Filippatos G., Hasenfuss G. et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management // *Nat. Rev. Nephrol.* 2016. Vol. 12. № 10. P. 610–623.

²² Chan G.C., Tang S.C. Diabetic nephropathy: landmark clinical trials and tribulations // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016. Vol. 31. № 3. P. 359–368.

²³ Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380. № 4. P. 347–357.

²⁴ Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.

²⁵ Cosentino F., Cannon C.P., Cherney D.Z. et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial // *Circulation.* 2020. Vol. 142. № 23. P. 2205–2215.

²⁶ Mosenzon O., Wiviott S.D., Cahn A. et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. Vol. 7. № 8. P. 606–617.



«Исходно существующий уровень блокады РААС при комбинированном использовании тоже актуален, так как в одном случае идет воздействие на приносящую артериолу, в другом – на выносящую, что дает кумулятивный эффект», – подчеркнула профессор Н.А. Петунина.

Продолжая тему, профессор И.Н. Бобкова отметила, что дальнейшие исследования дапаглифлозина позволили экстраполировать названные выше эффекты и на ХБП недиабетической природы, так как было доказано, что они не зависят от уровня гликемии²⁷. Профессор Н.А. Петунина особо подчеркнула, что у эндокринологов есть реальные возможности для использования дапаглифлозина и это закреплено в профильных клинических рекомендациях. «Единственное, на что можно посотавать, так это на то, что даже среди пациентов, которым показано такое лечение, процент его назначения пока невысок», – отметила спикер.

В стандарте 2021 г. для пациентов с сердечной недостаточностью и пациентов с ХБП рекомендации разделены. В приоритете назначение ингибиторов НГЛТ-2, причем независимо от уровня гликированного гемоглобина²⁸.

Класс ингибиторов НГЛТ-2, по мнению профессора Н.А. Петуниной, открывает для эндокринологов новые возможности. Прежде всего это органопротекция, причем как минимум двойная: кардио- и нефропротекция. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации 2021 г., а также рекомендациям Европейского общества кардиологов 2021 г., ингибиторы НГЛТ-2 рекомендованы для профилактики и лечения ХБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В данных рекомендациях указано, что лечение ингибиторами НГЛТ-2, имеющими доказательную базу (эмпа-, кана- и дапаглифло-

зин), ассоциируется с более низким риском достижения почечных конечных точек и показано при скорости клубочковой фильтрации от 30 до 90 мл/мин/1,73м².

Аналогичной позиции придерживаются эксперты Российской ассоциации эндокринологов. В зависимости от доминирующей проблемы, если речь идет о ХБП С1–3а стадий, в приоритете ингибиторы НГЛТ-2 наряду с агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1)²⁹.

В завершение дискуссии И.Н. Бобкова отметила, что нефрологи в своей практической деятельности руководствуются последними рекомендациями Международного общества нефрологов (KDIGO-2020)³⁰. Если раньше в базисной терапии пациентов с сахарным диабетом фигурировали только блокаторы РААС, сейчас в нее включены и ингибиторы НГЛТ-2. Спикер также акцентировала внимание аудитории на том, что на сегодняшний день в приоритете многоцелевое воздействие на патологический процесс. Однако даже если одновременно корректировать артериальное давление, гиперлипидемию, риски ССО и рано назначать РААС, все равно риск поражения почек сохраняется. Блокаторы рецепторов ангиотензина II и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента назначают, когда уже есть хотя бы один фактор риска, например системная артериальная гипертензия. В отсутствие артериальной гипертензии и альбуминурии точек приложения для этих препаратов нет. Благодаря появлению ингибиторов НГЛТ-2 у нефрологов появилась возможность воздействовать на внутрисклубочковую гипертензию у больных сахарным диабетом.

По словам профессора И.Н. Бобковой, в рекомендациях KDIGO-2020 подчеркивается, что ранняя ин-

тенсификация лечения с помощью препаратов, которые влияют на будущий прогноз, то есть профилактируют сердечно-сосудистые и почечные исходы, должна проводиться своевременно, а не при снижении рСКФ до 30 мл/мин/1,73м². На поздней стадии, когда уже развился тубулоинтерстициальный фиброз, инициировать такое лечение, скорее всего, не имеет смысла.

Профессор И.Н. Бобкова отметила также роль агонистов рецепторов ГПП-1, которыми дополнена базовая терапия пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В настоящее время они рассматриваются как приемлемая альтернатива. По словам спикера, для перенесения какой-либо тактики лечения на общую модель необходимо сначала проверить ее на конкретном пуле пациентов, и это, конечно, пациенты с сахарным диабетом, которым блокаторы РААС назначаются в дебюте заболевания.

Участники диалога пришли к заключению, что своевременная диагностика и старт терапии ХБП с ингибиторов НГЛТ-2 при сахарном диабете будут способствовать замедлению развития диабетической нефропатии и снижению риска кардиоренальных исходов. В перспективе такая терапия может быть применена и в отношении других категорий пациентов. Однако в первую очередь она важна для больных сахарным диабетом. Сегодня у нефрологов и эндокринологов есть много возможностей сохранить таким пациентам жизнь, и жизнь без осложнений. Представленные данные дают надежду на дополнительную возможность влияния на кардиоренальный прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, тем более с учетом регистрации нового показания у препарата Форсига – хроническая болезнь почек. ☺

²⁷ Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383. № 15. P. 1436–1446.

²⁸ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2021 // Diabetes Care. 2021. Vol. 44. Suppl. 1.

²⁹ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019.

³⁰ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease // Kidney Int. 2020. Vol. 98. № 4S. P. S1–S115.

NEW:

**Новое показание от 1 октября 2021 года
ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК¹**

У пациентов с ХБП**

**ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ#
ПРЕПАРАТ, ДОКАЗАВШИЙ
ЗАМЕДЛЕНИЕ* ПРОГРЕССИ-
РОВАНИЯ ХБП НА 39%¹⁻⁴**

↓39%

**Стойкое снижение
рСКФ ≥ 50%, ТПН,
почечная или
сердечно-сосудистая
смерть**

ОР 0,61 (95% ДИ 0,51-0,72;
p=0,000000028)



-  **1 таблетка
10 мг¹**
-  **1 раз
в сутки¹**
-  **без
титрации¹**
-  **включен в ЖНВЛП³
и ОНЛС⁴**

ФОРСИГА, 10 мг (дапаглифозин). Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига (FORXIGA). Международное непатентованное название: дапаглифозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показание к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическому упражнению для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистами рецепторов ГПП-1 – экзенатидом пролонгированного действия в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска* для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. *возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность (HFrEF) функциональный класс по классификации NYHA от легкой/умеренной до тяжелой в зависимости от тяжести симптомов. Возможные причины не были дозависимыми. Возможные на фоне терапии дапаглифозин нежелательные реакции (распределены по системно-органному классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/100), редко (≥ 1/1000), очень редко (< 1/10000) и неизвестной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Инфекционные и паразитарные заболевания: частота – артериальный баланс и связанные с ним инфекционные заболевания** – инфекция мочевыводящих путей*** – нечасто** – вульвовагинальный зуд, грибовидная инфекция половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный герпес, инфекция половых органов у мужчин, инфекция половых органов у женщин, инфекция мочевого пузыря и простаты. *Снижение ОЦК включает, например, следующие заранее определенные предопределяющие термины: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия. Полиuria включает предопределяющие термины: полиактурия, полиурия и увеличение диуреза. **Средние изменения значения гемоглобина от исходного значения составили 2,20% в группе дапаглифозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения гемоглобина > 55% отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифозин 10 мг по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. ***Средние изменения скорости прохождения мочи в группе дапаглифозина 10 мг и группе плацебо, соответственно, составили: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин ЛПНП 6,0% по сравнению с 0,7%; холестерин ЛПНП 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с 0,7%. Отмечено в исследовании DECLARE. Частота основана на годовом показателе. НР отмечена при постстратификационном наблюдении. Сильно включает следующие предопределяющие термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулопапулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулярная сыпь, эритематозная сыпь. В группе контрольной и в группе дапаглифозина 10 мг по сравнению с группой плацебо. **Исходные значения гемоглобина в группе дапаглифозина 10 мг по сравнению с группой плацебо. ***Исходные значения гемоглобина в группе дапаглифозина 10 мг по сравнению с группой плацебо. Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). URL: <https://mtdaapagliflozin.ru/> по состоянию на 16.11.2021.

3. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. <https://mtdaapagliflozin.ru/> по состоянию на 16.11.2021.

4. Перечень лекарств для обеспечения отдельных граждан. <https://mtdaapagliflozin.ru/> по состоянию на 16.11.2021.

Матрица предназначена для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ООО «АстраЗенека Фармацевтикалс», 123112, г. Москва, 1-й Краунвудский проезд, д.21, стр.1, Башня «ЮК», 30 этаж. Тел: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru, www.astrazeneca.com



Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции

Ожирение и обусловленная им инсулинорезистентность играют значимую роль в развитии метаболических нарушений, включая сахарный диабет 2 типа. Анализу патогенетических механизмов ожирения и инсулинорезистентности, а также актуальным способам их коррекции было посвящено выступление Александра Сергеевича АМЕТОВА, заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета», состоявшееся в рамках Всероссийской онлайн-конференции «Жизнь с сахарным диабетом от 0 до 100» 20 ноября 2021 г.



На сегодняшний день связь между ожирением и инсулинорезистентностью уже не вызывает сомнений. У лиц с наследственным или приобретенным ожирением, как правило, имеет место инсулинорезистентность. Генетически детерминированная инсулинорезистентность способствует развитию ожирения. Указанные состояния ассоциируются с рядом патологических событий, приводящих к возникновению сахарного диабета (СД) 2 типа.

Отличительными чертами ожирения и инсулинорезистентности являются повышение уровня свободных жирных кислот, усиление глюкостоксичности за счет уменьшения захвата глюкозы клетками-мишенями, что на фоне относительного дефицита секреции инсулина приводит к гипергликемии. Повышенная продукция глюкозы ассоциируется с усилением биосинтеза триглицеридов в печени, что способствует развитию дислипидемии. В дальнейшем это приводит к липотоксичности. Из этого складывается отрицательный метаболический фундамент.

При нарушении функции β -клеток возникает гипергликемия с относительным дефицитом инсулина. Таким образом, инсулинорезистентность и дисфункция β -клеток – два одновременно протекающих процес-

са, кульминацией которых является СД 2 типа.

Кардиоренальный метаболический синдром, о котором все чаще упоминают в связи с СД 2 типа, включает в себя:

- центральное ожирение с инсулинорезистентностью, гипертонзией, дислипидемией, протеинурией и/или сниженной функцией почек;
- дисфункцию жировой ткани с хроническим воспалением, редуцией высокомолекулярного адипонектина, повышением уровня адипокинов;
- нарушение диастолы с будущей потерей систолической функции;
- гиперурикемию с активацией симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительным стрессом и воспалением;
- гиперфильтрацию почек с развитием микроальбуминурии;
- дисфункцию эндотелия с окислительным стрессом, воспалением, уменьшением биодоступности оксида азота (NO), нарушением вазодилатации.

Как известно, инсулин необходим для проникновения глюкозы в клетки. Свое действие он реализует с помощью рецепторов, расположенных на поверхности клеток (печеночных, мышечных, жировых). Рецептор инсулина представляет собой тирозиновую протеинкиназу – мембранный гликопротеин,

состоящий из двух α -субъединиц и двух β -субъединиц. Субъединица α находится на наружной поверхности клеточной мембраны, субъединица β расположена трансмембранно. Последняя благодаря наличию в своей структуре аминокислот наделена способностью к аутофосфорилированию.

После взаимодействия инсулина с α -субъединицей происходит изменение ее конформации, что обеспечивает присоединение фосфора к тирозину на β -субъединице.

Количество рецепторов к инсулину на разных типах клеток различно. Например, на эритроците присутствует 40 рецепторов к инсулину на одну клетку, на адипоците, гепатоците, миоците – около 200 000 рецепторов. При СД может отмечаться 16-кратное снижение количества рецепторов к инсулину на тех или иных типах клеток. Для одних клеток это может быть критично, для других – нет, потому что в процессе взаимодействия рецептора с инсулином участвует не более 10%, причем речь идет о так называемом случайном статистическом событии.

Активированный инсулиновый рецептор способен к фосфорилированию других белков, в частности внутриклеточных субстратов инсулиновых рецепторов, которые по тому же механизму активируют адаптерный белок, участвующий в переносе сигнала

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Реклама



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

Добавление Субетты в комбинированную терапию сахарного диабета 2 типа способствует:

- повышению чувствительности тканей к инсулину (активирует рецептор инсулина, увеличивает захват глюкозы миоцитами) [1,2]
- дополнительному снижению HbA1c от 0,4% до 1,1 % в зависимости от исходного уровня гликемии [2]
- улучшению контроля гликемии: доля пациентов, достигших ответа на терапию по международным критериям, составляет 71,37%* [2]

Субетта – комбинированный лекарственный препарат гипогликемического действия с эндотелиопротективными свойствами [1]

1. Инструкция по медицинскому применению препарата – ЛП-Н (000028) – (ПГ – RU) – 181219

2. Мкртумян А.М. Наблюдательная программа ВИТА: оценка эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа у амбулаторных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. No 2. С. 12–17. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-2-12-17

*Доля пациентов, у которых уровень HbA1c снизился на 0,3% и более через три месяца комплексной терапии (с добавлением препарата Субетта), составила 71,37%. Согласно международным данным, снижение HbA1c на 0,3% и более свидетельствует о положительном ответе на терапию. Исследования: 1)Kim H.J., Jung T.S., Jung J.H. et al. Improvement of glycemic control after re-emphasis of lifestyle modification in type 2 diabetic patients reluctant to additional medication // Yonsei Med. J. 2013. Vol. 54. No 2. P. 345–351. 2)Bloomgarden Z. Beyond HbA1c // J. Diabetes. 2017. Vol. 9. No 12. P. 1052–1053. 3)Chehregosha H., Khamseh M.E., Malek M. et al. A view beyond HbA1c: role of continuous glucose monitoring // Diabetes Ther. 2019. Vol. 10. No 3. P. 853–863

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»

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

Информация для специалистов здравоохранения



www.materiamedica.ru



от активированных рецепторов факторов роста. Данный белок относится к семейству субстратов инсулинового рецептора. Сигнальные пути представляют собой последовательность вторичных мессенджеров белковой природы, каждый из них, обладая киназной активностью, способен фосфорилировать последующий.

После переноса сигнала в конечную точку (ядерные регуляторные факторы, цитоплазматические ферменты) происходит реализация быстрых и медленных эффектов инсулина, регулирующих рост и метаболические процессы в клетке.

В формировании инсулинорезистентности выделяют три основных этапа: дорецепторный, рецепторный и пострецепторный. На дорецепторном этапе инсулинорезистентность обуславливает генетические дефекты самого инсулина. На рецепторном этапе – структурные изменения инсулиновых рецепторов, сокращение их количества. Пострецепторное нарушение передачи инсулинового сигнала связано со структурно-функциональными изменениями белков – вторичных мессенджеров, снижением количества глюкозного транспортера 4 и т.д.

В качестве пусковых механизмов инсулинорезистентности могут выступать как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Генетическая предрасположенность соотносится с изменением экспрессии генов, кодирующих метаболические ферменты, которые способствуют развитию инсулинорезистентности в разных органах и тканях. Приобретенная инсулинорезистентность – с факторами окружающей среды: составом

и количеством пищи, малоподвижным образом жизни, возрастом, частично со стрессом, гормонами (гормон роста, глюкокортикостероиды), реактивными кислородными радикалами, хроническими инфекциями, некоторыми болезненными состояниями.

На фоне инсулинорезистентности в жировой ткани повышается уровень неэтерифицированных жирных кислот, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α , снижается уровень адипонектина, в мышцах уменьшается утилизация глюкозы и откладывается гликоген, в печени повышается уровень ВГП, С-реактивного белка. С функцией печени также ассоциируется нарушение липидного профиля, свертывающей системы крови. При инсулинорезистентности в эндотелии происходит подавление NO-зависимой вазорелаксации, повышение уровня молекул адгезии. Кроме того, наблюдается усиление агрегации тромбоцитов. Вышеперечисленные изменения приводят к развитию гипергликемии, компенсаторной гиперинсулинемии, что в совокупности повышает сердечно-сосудистый риск. Гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия обуславливают развитие хронического системного воспаления, оксидативного стресса, микрососудистой дисфункции, снижение эластичности миокарда, что приводит к диастолической и систолической дисфункции сердца, сердечной недостаточности и хронической болезни почек^{1,2}.

Таким образом, инсулинорезистентность лежит в основе развития таких патологических состояний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, дислипидемия, повышение протром-

ботического статуса и в конечном итоге атеросклероз, а также эндотелиальная дисфункция³.

На сегодняшний день различают острую и хроническую инсулинорезистентность. В активации воспалительных факторов и острого состояния важное место отводится иммунной системе. Однако мозг может блокировать иммунную систему, например изменения иммунной системы, вызванные стрессом⁴.

В качестве современного фармакотерапевтического подхода к управлению СД 2 типа, направленного на снижение инсулинорезистентности, можно рассмотреть назначение препарата Субетта.

Субетта повышает чувствительность тканей к инсулину, активируя метаболизм глюкозы⁵.

Субетта действует на уровне β -субъединицы, запускает сигнальные пути, повышает захват и утилизацию глюкозы на уровне клеток-мишеней.

Субетта рассматривается как один из способов активации рецептора инсулина⁶. Установлено, что Субетта увеличивает количество активированных рецепторов инсулина⁵, усиливает инсулин-индуцированный захват глюкозы через глюкозный транспортер 4⁷. Кроме того, препарат повышает секрецию адипонектина, который обладает целым рядом плейотропных эффектов⁸. Завершая выступление, профессор А.С. Аметов отметил, что применение препарата Субетта с учетом его положительного влияния на чувствительность клеток к инсулину представляется перспективным подходом к достижению удовлетворительного метаболического контроля. ☺

¹ Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity // *Circ. Res.* 2018. Vol. 122. № 4. P. 624–638.

² Borghetti G., von Lewinski D., Eaton D.M. et al. Diabetic cardiomyopathy: current and future therapies. Beyond glycemic control // *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 1514.

³ Cefalu W.T. Insulin resistance: cellular and clinical concepts // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2001. Vol. 226. № 1. P. 13–26.

⁴ Straub R.H. Rheumatoid arthritis – a neuroendocrine immune disorder: glucocorticoid resistance, relative glucocorticoid deficiency, low-dose glucocorticoid therapy, and insulin resistance // *Arthritis Res. Ther.* 2014. Vol. 16. Suppl. 2. ID 11.

⁵ Gorbunov E.A., Kachaeva E.V., Tarasov S.A. et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin // *Nutr. Diabetes.* 2015. Vol. 5. № 7. P. e169.

⁶ Преимущества, недостатки современных антидиабетических препаратов и возможности лечения сахарного диабета в 2018 году: взгляд эндокринолога // *Эффективная фармакотерапия.* 2018. Выпуск 8. Эндокринология. № 1. С. 6–10.

⁷ 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.

⁸ Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. Учебное пособие / под ред. А.С. Аметова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2022 / 04.04 - 07.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта^{1,2}

КСЕЛЕВИЯ® (ситаглиптин) Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; беременность; период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; детский возраст до 18 лет; нарушение функции почек средней и тяжелой степени тяжести. С осторожностью: отсутствие риска на таблетке 100 мг и отсутствие дозировок 25 мг и 50 мг не позволяет обеспечить режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени; панкреатит (в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата). Побочное действие. Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, включающих панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемия регистрировалась при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевинной (4,7%-13,8%) и инсулином (9,6%). В монотерапии и при пострегистрационном наблюдении отмечались следующие нежелательные явления: часто – гипогликемия, головная боль, нечасто – головокружение, запор, зуд, частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, рвота, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в спине, артралгия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Также независимо от наличия связи с приемом ситаглиптина как минимум у 5% и более пациентов, получавших ситаглиптин, развивались инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит; нежелательные явления, развивавшиеся менее чем у 5%, но частота, которых была более чем на 0,5% выше в группах ситаглиптина по сравнению с контрольной группой, остротироз и боль в конечностях. В исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других антидиабетических препаратов, чаще, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптин, развивались: гипогликемия, грипп, тошнота и рвота, вздутие живота, запор, периферические отеки, сонливость и диарея, и сухость во рту. Реакции гиперчувствительности. В ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина были выявлены серьезные реакции гиперчувствительности: анафилаксия, ангионевротический отек, эксфолиативные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона. Если подозреваются развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Кселевия®, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета. Буллезный пемфигоид. У пациентов, принимавших ДПП-4 ингибиторы, сообщались пострегистрационные случаи возникновения буллезного пемфигоида, требующего госпитализации. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Кселевия® и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения. Показания: препарат показан для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: в монотерапии, как дополнение к диете и физическим нагрузкам; в комбинации с метформин и производными сульфонилмочевинной или в комбинации с метформин и агонистами PPAR-γ, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с терапией двумя из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю; в качестве дополнения к инсулину (с или без метформина) в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю.

ВЕЛМЕТИЯ® (метформин + ситаглиптин) Противопоказания: известная повышенная чувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из вспомогательных веществ препарата Велметия®, сахарный диабет 1 типа, почечная недостаточность или нарушение функции почек (рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²), острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (постоянная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекции, заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции легких, заболевания), диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут привести к развитию тяжелой гипоксии (в том числе, острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии, печеночная недостаточность, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, беременность, период грудного вскармливания, лактоацидоз, применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиационных или рентгенологических исследований с введением йододефицитного контрастного вещества, соблюдение гипохолерной диеты, возраст до 18 лет. С осторожностью: у пожилых; при одновременном применении с диетическим панкреатит в анамнезе. Особые указания: применение у пожилых пациентов (проведение тщательного подбора дозы и регулярного контроля функции почек); панкреатит: в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Велметия® и других потенциально опасных лекарственных препаратов; лактоацидоз – редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся чаще всего при остром нарушении функции почек или средне-легкой степени болезни или сепсисе. Врач и пациент должны быть осведомлены о риске лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе, ацидотическим судорогам, астенией и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями является сниженное значение pH крови (<7,35), увеличенное содержание лактата в плазме крови (>5 ммоль/л), увеличенные анионная разность и соотношение лактат/глюкоза; мониторинг функции почек: необходимо проводить оценку функции почек до начала применения препарата Велметия® и на фоне проводимой терапии (не реже 1 раза в год); у пациентов с высоким риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функцию почек следует оценивать чаще – каждые 3-6 месяцев; гипогликемия; реакции гиперчувствительности; буллезный пемфигоид; хирургические вмешательства: применение препарата Велметия® следует прекратить на время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 ч после операции или восстановления периферального кровообращения и при условии, что почечная функция была оценена повторно и признана стабильной; введение йододефицитных контрастных препаратов; изменение клинического статуса с адекватно контролируемым сахарным диабетом 2 типа. Побочные эффекты: Терапевтических клинических исследований комбинированных таблеток метформин + ситаглиптин не проводилось, однако была показана биоэквивалентность комбинированных таблеток метформин + ситаглиптин и сочетанного приема ситаглиптина и метформина. Сообщалось о серьезных НР, включающих панкреатит и реакции гиперчувствительности. Частота НР, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях ситаглиптина и метформина и при пострегистрационном наблюдении: часто – гипогликемия, тошнота, рвота, метформин, нечасто – сонливость, диарея, запор, боль в верхней части живота, зуд, редко – тромбоцитопения, частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в спине, артралгия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Некоторые НР наблюдались более часто в исследованиях с комбинированным приемом метформина и ситаглиптина с другими сахароснижающими препаратами, нежели в исследованиях монотерапии ситаглиптин и метформин. Они включали гипогликемию (часто: очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевинной и инсулином), запор (часто при применении в сочетании с производными сульфонилмочевинной), периферический отек (часто при применении в сочетании с гипогликемией), головная боль и сухость во рту (нередко при комбинации с инсулином). В клинических и пострегистрационных исследованиях метформина очень часто сообщалось о желудочно-кишечных симптомах. Дополнительные НР, связанные с метформин, включают металлический привкус во рту (часто); лактоацидоз, нарушения функции печени, гепатит, крапивница, эритема и зуд (очень редко). Уменьшение абсорбции витамина В12, связанное с длительным применением метформина, в свою очередь может очень редко приводить к клинически значимому дефициту витамина В12 (например, к мегалобластной анемии). В исследованиях монотерапии ситаглиптин сообщались такие реакции как головная боль, гипогликемия, запор и головокружение. Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам; при недостаточном гликемическом контроле на фоне монотерапии максимальной переносимой дозой метформина; у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию ситаглиптин и метформина в виде монопрепаратов; в комбинации с производными сульфонилмочевинной у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевинной и метформин без достижения адекватного гликемического контроля; в комбинации с тиазолидинонами у пациентов, ранее получавших терапию тиазолидинонами и метформин без достижения адекватного гликемического контроля; в комбинации с инсулином у пациентов, ранее получавших терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля.

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

Компания «Берлин-Хеми / Менарини» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547-131118.

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

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547-131118.

Дата последнего утверждения/пересмотра: 12.2020. Информация для специалистов здравоохранения. RU-DIA-00112

Реклама

000 «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_XEL_VEL_05_2020_v1_print

Одобрено_11.01.2021



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ