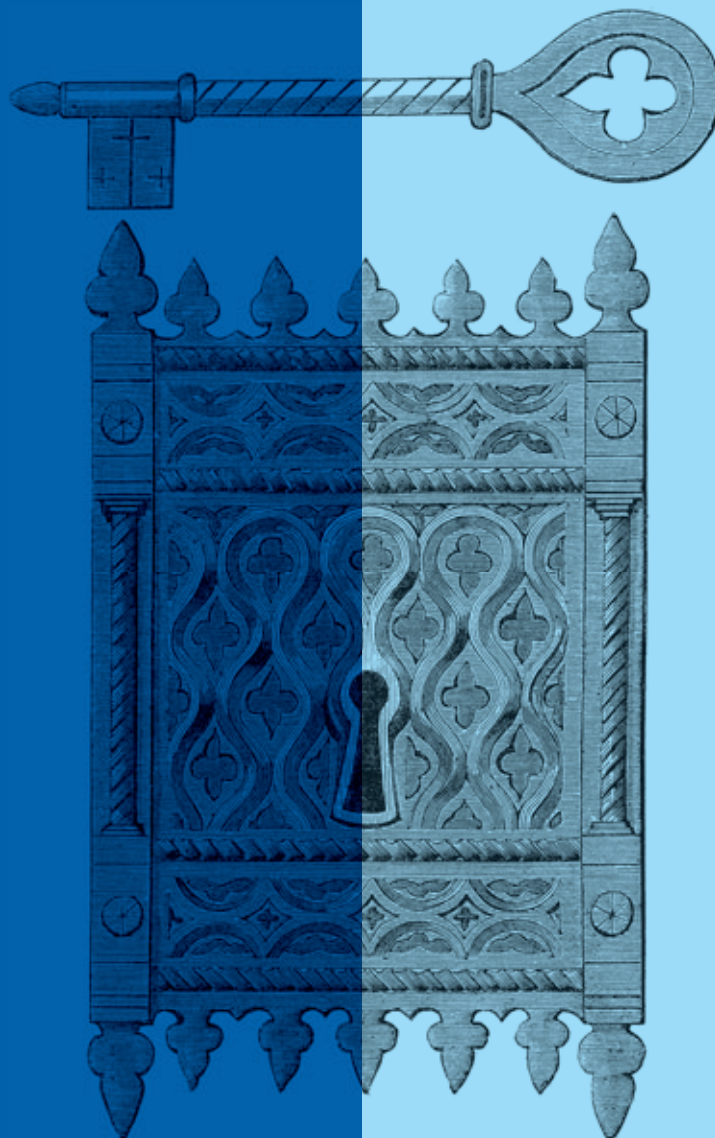


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эндокринология №5–6, 2018



№

36

Роль ингибиторов PCSK9
в коррекции дислипидемии
у пациентов
с сахарным диабетом
2 типа

22

Нейропатия тонких
волокон: фокус
на альфа-липоевую
кислоту

32

Современные
возможности
лечения болезни Грейвса

50



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе

9-й Санкт-Петербургской школы (с международным участием) по диагностике и лечению атеросклероза, которая будет проходить с 14 по 15 февраля 2019 года

по адресу: **Санкт-Петербург, Батайский пер., д. 3а,
гостиница «СокоС Олимпия Гарден»,
станция метро «Технологический институт»**

**14-15 / 02 / 2019
Санкт-Петербург**

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Национальное общество по изучению атеросклероза
- Российское кардиологическое общество
- Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
- Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины
- Санкт-Петербургское отделение Национального общества по изучению атеросклероза
- ООО «Семинары, Конференции и Форумы»

ТЕМАТИКА ШКОЛЫ

РАЗДЕЛ 1

Хроническая ИБС и острый коронарный синдром как клинические осложнения атеросклероза. Хроническая сердечная недостаточность. Атеротромбоз и антитромботическая терапия. Нарушения сердечного ритма и атеросклероз. Современные парадигмы первичной и вторичной профилактики коронарной болезни сердца. Новые фармакологические возможности лечения коронарного атеросклероза и хронической сердечной недостаточности с позиций обновленной концепции сердечно-сосудистого риска.

РАЗДЕЛ 2

Семейные гиперхолестеринемии. Регистр семейных дислипидемий в Российской Федерации. Гиполипидемические лекарственные средства последнего поколения. Модифицированные целевые уровни ХС ЛПНП в свете обновленной стратификации риска. Экстремальный сердечно-сосудистый риск. Комбинированная антиатерогенная и гиполипидемическая терапия.

РАЗДЕЛ 3

Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Ранняя профилактика инсульта. Атеросклероз и сопутствующие заболевания печени, почек и эндокринной системы. Метаболический синдром: рациональное соотношение медикаментозной терапии и здорового образа жизни. Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая дислипидемия. Эффективность антидиабетических препаратов у пациентов с риском развития и прогрессирования атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания.

РАЗДЕЛ 4

Современная лабораторная и генетическая диагностика нарушений липидного обмена. Новейшие данные о липидных и нелипидных маркерах атерогенеза. Последние достижения инструментальных инвазивных и неинвазивных методов исследования атеросклеротического поражения сосудов. Опыт организации и функционирования «липидных центров» в Санкт-Петербурге.

РАЗДЕЛ 5

Обсуждение российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» VI пересмотра (2017 год).

ТЕМЫ ДЛЯ ДИСКУССИИ

- Роль фиксированных лекарственных комбинаций в эффективной коррекции атерогенных дислипидемий и артериальной гипертензии.
- Атеросклероз периферических артерий — согласованные и несогласованные позиции.

Организационный комитет:

ООО «Семинары,
Конференции
и Форумы»

Телефоны:

+7-812-943-36-62

+7-812-339-89-70

E-mail:

conference@scaf-spb.ru

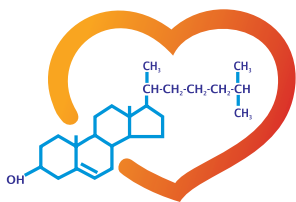
Сайт:

www.scaf-spb.ru

Подробную
информацию
об условиях участия
в школе и регистрации
вы можете найти
на сайте

www.scaf-spb.ru

Реклама



АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ СРОЧНО ИЛИ НАЗНАЧИТЬ КУПИРОВАТЬ КРИЗ ПЛАНОВУЮ ТЕРАПИЮ



Физиотенз для экстренных случаев и ежедневного контроля АД¹

- КУПИРУЕТ ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ²
- ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД³
- РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА⁴

ФИЗИОТЕНЗ®

Регистрационный номер: П N015691/01. **МНН:** моксонидин, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. Фармакодинамика¹. Моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулин-резистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; ангионевротический отек в анамнезе; синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада; тяжелая печеночная недостаточность; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин.); атриовентрикулярная блокада II или III степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью:** Атриовентрикулярная блокада I степени (риск развития брадикардии), заболевания коронарных артерий (в т.ч. ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, ранний постинфарктный период), заболевания периферического кровообращения (в т.ч. перемежающаяся хромота, синдром Рейно), эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессия, глаукома; умеренная почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин, креатинин сыворотки 105-160 мкмоль/л), печеночная недостаточность; беременность. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: **Беременность:** клинические данные о применении лекарственного препарата Физиотенз® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения лекарственного препарата Физиотенз® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе - 0,2 мг в сутки. В случае необходимо-

сти и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания:** в постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению механизмами:** имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска:** по рецепту. *Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 20.02.2018 на основании ИМП от 16.01.2018. RUF5T181540 / Дата первого использования 12.04.2018

ООО «Эбботт Лэбораториз» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81
www.abott-russia.ru



Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. – М., 2013. – 64 с.
2. Рускин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 3. – С. 2–7.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.08.2014 г.
4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации ВНОК 2013. <http://www.gipertonik.ru/> access on 07.06.2016

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ



XIII Международный конгресс ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общество репродуктивной медицины и хирургии
- Российская ассоциация эндометриоза
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов
- Кафедра репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
(ул. Академика Опарина, д. 4)



РУКОВОДИТЕЛИ КОНГРЕССА:

- **Г.Т. Сухих**, академик РАН, профессор, директор «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- **Л.В. Адамян**, академик РАН, профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

С 21 по 24 января 2019 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ пройдет XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине.

Для работы в конгрессе приглашены как ведущие российские ученые и специалисты, так и зарубежные эксперты из авторитетных университетов, клиник, медицинских центров Бельгии, Франции, Италии, Испании, Великобритании, Германии, Израиля, США, Канады, Японии, Индии и других стран.

В фокусе научной программы конгресса – наиболее актуальные вопросы современной репродуктивной медицины – профилактика репродуктивных потерь; сохранение репродуктивного здоровья и качества жизни при различных заболеваниях; научные, клинические, этические и социальные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий; ведение беременности высокого риска.

В рамках конгресса пройдут интерактивные прямые трансляции репродуктивной хирургии из операционных Центра; школы по лапароскопии и гистероскопии; школа «Эндометриоз и репродукция»; конкурс молодых ученых.

Будет проведено совещание главных специалистов акушеров-гинекологов Минздрава России из всех федеральных округов и регионов.

Во время конгресса будет работать выставочная экспозиция ведущих российских и зарубежных производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования.

Подана заявка на аккредитацию конгресса по системе непрерывного медицинского образования с присвоением кредитов (баллов) участникам.

21 января состоится специальное культурное мероприятие для участников конгресса.

Все зарегистрированные участники конгресса получат новые клинические рекомендации.

ONLINE РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТАХ:
MEDIEXPO.RU, REPRODUCTIVE-CONGRESS.RU

РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ

Мария Сизова

Тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111), моб.: +7 (929) 646-51-66

E-mail: reg@mediexpo.ru

ПО ВОПРОСАМ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕССЕ С ДОКЛАДОМ

Оргкомитет конгресса

Тел.: +7 (495) 438-40-68, +7 (495) 545-89-91

E-mail: kongrepro@mail.ru

Тезисы принимаются по e-mail: endogyn@mail.ru

до 7 декабря 2018 года

РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ

Вид взноса	Срок оплаты	
	До 05.12.18	С 06.12.18 по 11.01.19 и при оплате на месте
Общий регистрационный взнос	4900	7000
Для членов ОРМХ и РАЭ	3800	5000
Однодневное посещение (без портфеля делегата, без сертификата)	3000	
Для аспирантов, ординаторов, студентов, интернов (при предъявлении удостоверения, без портфеля, без сертификата)	бесплатно	
Публикация тезиса	бесплатно	

Все цены в рублях, включая НДС

Эффективная фармакотерапия. 36/2018. Эндокринология. № 5–6

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. Д.С. БОРДИН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. БУЛАНОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук Ю.Ю. КИРЯЧКОВ

докт. мед. наук, проф. Г.Г. КРИВОБОРОДОВ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук М.В. ПЕТРОВА

докт. мед. наук, проф. Н.А. ПЕТУНИНА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. В.И. РУДЕНКО

докт. мед. наук Е.А. САБЕЛЬНИКОВА

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.М. СМЕРНОВА

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

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления «Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления «Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН,

С.В. ДОГАДИН, В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА, В.А. ПЕТЕРКОВА,

Н.А. ПЕТУНИНА, О.М. СМЕРНОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО,

М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта «Эндокринология»

Г. МАНУКЯН

(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 23 500 экз.

Выходит 7 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны

быть ознакомлены с инструкциями для авторов

и публичным авторским договором. Информация

размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Люди. События. Даты

В России зарегистрирован новый препарат для лечения
сахарного диабета 2 типа – Соликва СолоСтар® 6

Клинические исследования

И.В. ГЛИНКИНА
Прогностические факторы достижения целевых значений
гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа,
получавших инсулин гларгин (результаты исследования реальной
клинической практики SERENITY) 8

А.Ю. ЖУЛИДОВА, И.И. ДУБИНИНА, А.Ю. ФИЛИМОНОВА,
А.А. НИКИФОРОВ
Эффективность лечения акромегалии и коморбидной патологии 18

Клиническая эффективность

А.М. МКРТУМЯН
Коррекция дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
после перенесенного острого коронарного синдрома
как ключевой фактор улучшения прогноза. Роль ингибиторов PCSK9 22

Д.А. СЕМИКОВА, Н.В. БЕЛОВА, Д.А. ГРИШИНА, К.В. АНТОНОВА,
Н.А. СУПОНЕВА
Диабетическая тонковолокочная полинейропатия 32

Лекции для врачей

А.М. МКРТУМЯН
Диабетон МВ в национальных и международных рекомендациях 40

Е.В. БИРЮКОВА, Н.М. ПЛАТОНОВА
Болезнь Грейвса: современные подходы к лечению 50

О.С. ДЕРЕВЯНКО, Л.И. ИБРАГИМОВА, Е.В. ПЕКАРЕВА, М.Р. РАГИМОВ,
Т.В. НИКОНОВА
Заболевания желудочно-кишечного тракта аутоиммунного генеза
у пациентов с сахарным диабетом 1 типа 60

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.
V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.
D.S. BORDIN, MD, DMSci, Prof.
A.Yu. BULANOV, MD, DMSci, Prof.
V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.
V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci, Prof.
Yu.Yu. KIRYACHKOV, MD, DMSci
G.G. KRIVOBORODOV, MD, DMSci, Prof.
I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci
L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.
O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.
A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.
A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.
M.V. PETROVA, MD, DMSci
N.A. PETUNINA, MD, DMSci, Prof.
V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.
V.I. RUDENKO, MD, DMSci, Prof.
Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.
A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.
Ye.A. SABELNIKOVA, MD, DMSci
O.M. SMIRNOVA, MD, DMSci, Prof.
V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.
I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR,
S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,
Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,
Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,
M.V. SHESTAKOVA, O.M. SMIRNOVA,
V.A. TERESCHENKO, V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

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

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

G. MANUKYAN
g.manukyan@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Dates

- A New Drug for the Treatment of Type 2 Diabetes – Soliqua SoloStar®
was Registered in Russia 6

Clinical Studies

- I.V. GLINKINA
Clinical and Non-Clinical Predictive Factors in Patients with Diabetes Mellitus Type 2
on Insulin Glargine U100 for Achieving Glycemic Control
(Results Study in Real-World Clinical Practice SERENITY) 8
- A.Yu. ZHULIDOVA, I.I. DUBININA, A.Yu. FILIMONOVA, A.A. NIKIFOROV
The Effectiveness of Treatment of Acromegaly and Comorbid Pathology 18

Clinical Efficacy

- A.M. MKRTUMYAN
Management of Dyslipidemia as a Key Factor for Improvement of Outcomes
in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Acute Coronary Syndrome.
The Role of PCSK9 Inhibitors 22
- D.A. SEMIKOVA, N.V. BELOVA, D.A. GRISHINA, K.V. ANTONOVA,
N.A. SUPONEVA
Diabetic Small Fiber Neuropathy 32

Clinical Lectures

- A.M. MKRTUMYAN
Diabeton MR in National and International Recommendations 40
- Ye.V. BIRYUKOVA, N.M. PLATONOVA
Graves' Disease: Modern Approaches to Treatment 50
- O.S. DEREVYANKO, L.I. IBRAGIMOVA, E.V. PEKAREVA, M.R. RAGIMOV,
T.V. NIKONOVA
Autoimmune Disease of the Gastrointestinal Tract in Patients with Type 1 Diabetes 60

Трайкор

145 мг Фенофибрат

Для лечения дислипидемии*
при сахарном диабете II типа

Поможет остановить разрушения*

Осложнения
сахарного диабета
II типа

* В соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом» гиплипидемическая терапия (статины, фибраты) должна назначаться для профилактики макрососудистых осложнений у больных с сахарным диабетом и с целью коррекции дислипидемии.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва,
Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис».
Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-42-81, www.abbott-russia.ru



Трайкор, 145 мг
МНН фенофибрат.
Регистрационный номер: ЛСР-002450/08
Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 145 мг.

Показания к применению. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип IIa, IIb, III, IV, V по классификации Фредриксона) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертензия и курение. Для лечения вторичной гиперлипидемии препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипидемия сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства; тяжелые нарушения функции печени – класс C по шкале Чайлд-Пью (включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин для данной дозировки препарата); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кеторофеном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; период грудного вскармливания; врожденная галактоземия, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу); пациенты с аллергией к арахису, арахисовому маслу, соевому лецитину или родственным продуктам в анамнезе (в связи с риском развития реакции повышенной чувствительности); хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией, с осторожностью*. У пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии и/или рабдомиолиза, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреоз и злоупотребление алкоголем, применение при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.*** Фертильность. Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют, однако исследования на животных продемонстрировали обратное действие на фертильность препарата Трайкор. Беременность. Применять препарат во время беременности можно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску. Период грудного вскармливания. Не следует применять препарат во время грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы.** Необходимо продолжать соблюдать гиполипидемическую диету, которой пациент придерживался до начала лечения препаратом Трайкор 145 мг. Трайкор 145 мг можно принимать в любое время дня, независимо от времени приема пищи. Взрослые. По одной таблетке препарата Трайкор 145 мг один раз в сутки. Пожилые пациенты без почечной недостаточности. Рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (1 таблетка в сутки). При отсутствии терапевтического эффекта после нескольких месяцев терапии (как правило, после 3-х месяцев) следует рассмотреть целесообразность назначения сопутствующей или альтернативной терапии. Пациенты с нарушениями функции печени. В связи с недостаточным количеством накопленных данных по применению препарата Трайкор у пациентов с нарушениями функции печени, не представляется возможным дать рекомендации по применению препарата у данной категории больных. Пациенты с нарушениями функции почек. Пациентам с легкой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина выше 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется. **Побочное действие*.** Признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм); повышение активности сывороточных трансаминаз. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка*.** Специфический антидот неизвестен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее лечение. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** Фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мити связывания с белками плазмы крови. Описано несколько тяжелых случаев обратного нарушения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такую комбинированную терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань. При одновременном применении фенофибрата и глицлазона сообщалось о нескольких случаях обратного парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина ЛПВП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПВП препарат отменить. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C19, CYP2A6 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, рекомендуется корректировать дозы этих препаратов. **Особые указания*.** Функция печени: рекомендуется контролировать активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночных» трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат Трайкор. Панкреатит: были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратом Трайкор. Мышцы: при приеме препарата Трайкор и других лекарственных средств, снижающих концентрацию липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без почечной недостаточности, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипоальбуминемии и почечной недостаточности в анамнезе. Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение препаратом Трайкор 145 мг необходимо прекратить. **Почечная функция:** в случае повышения концентрации креатинина более чем на 50 % выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. Рекомендуется определять концентрацию креатинина в первые 3 месяца и периодически в течение дальнейшего лечения. Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами. Трайкор 145 мг не влияет или влияет в минимальной степени на способность в вождению транспортного средства и управлению механизмами (риск развития головокружения). **Условия отпуска*.** Отпускают по рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

СИП от 20.02.2018 на основании ИМП от 26.01.2018



В России зарегистрирован новый препарат для лечения сахарного диабета 2 типа – Соликва СолоСтар®

В ноябре 2018 г. в рамках Санкт-Петербургской ежегодной школы эндокринологов состоялась презентация нового инъекционного препарата Соликва СолоСтар® для взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Соликва СолоСтар® представляет собой фиксированную комбинацию базального инсулина гларгин 100 ЕД/мл и агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 ликсисенатида. Действие препарата направлено на снижение уровня тощаковой и постпрандиальной глюкозы в крови. Такая терапия способствует улучшению гликемического контроля без риска гипогликемий и увеличения массы тела.

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, обусловленное снижением секреции инсулина или невосприимчивостью организма к его действию.

В настоящее время СД представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Патология признана одной из основных причин слепоты, развития почечной недостаточности, инфарктов, инсультов, а также ампутаций нижних конечностей¹. Кроме того, отмечается неуклонный рост заболеваемости. По данным экспертов Международной диабетической федерации, в 2017 г. диагноз «сахарный диабет» был поставлен 425 млн человек¹, к 2045 г. их количество увеличится до 629 млн¹.

В России, по данным федерального регистра сахарного диабета, на конец 2017 г. на диспансерном учете состояло 4,5 млн пациентов (3,06% населения), 4,1 млн (92,1%) из них с СД 2 типа². Однако, согласно результатам всероссийского эпидемиологического исследования NATION, диагностируется лишь 50% случаев. Реальная численность пациентов с СД 2 типа в России не менее 8–9 млн (около 6% населения)³.

Несмотря на то что в последние годы наблюдается стойкая тенденция к улучшению показателей углеводного обмена, почти половина (47,8%) пациентов с сахарным диабетом 2 типа не достигают целевого уровня гликемии².

Барьерами на пути к инициации и интенсификации инъекционной терапии становятся страх перед осложнениями такого лечения (особенно риск развития гипогликемий и увеличения массы тела), усложнение режима дня и дополнительные неудобства, недостаточное понимание проблемы пациентами, инертность со стороны врачей⁴.

По словам Виталия БЫСТРЮКОВА, руководителя направления эндокринных препаратов компании «Санофи», вот уже почти сто лет компания предлагает инновационные решения для людей с сахарным диабетом⁵.

Новый инъекционный препарат компании «Санофи» Соликва

¹ IDF Diabetes Atlas, 8th ed., 2017.

² Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 144–159.

³ Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.

⁴ Дедов И.И., Шестакова М.В., Абусев С.А. и др. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации) // Сахарный диабет. 2010. № 5. С. 9–16.

⁵ www.sanofi.com/en/about-us/empowering-life/managing-diabetes.



Медицинские новости

СолоСтар® разработан с учетом современных потребностей как врачей, так и пациентов.

В состав препарата Соликва СолоСтар® входят инсулин гларгин и ликсисенатид. Частота введения инъекций – один раз в сутки⁶. Состав препарата и режим его введения способствуют повышению приверженности пациентов лечению и, следовательно, достижению целевых показателей терапии. Соликва выпускается в шприц-ручках СолоСтар® в двух дозах. Это позволяет подобрать дозу препарата с учетом потребностей каждого конкретного пациента.

Эффективность и безопасность препарата Соликва СолоСтар® изучались в двух рандомизированных контролируемых клинических исследованиях фазы III – LixiLan-O и LixiLan-L. В них приняли участие свыше 1900 взрослых пациентов с СД 2 типа с недостаточным контролем заболевания на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов и базального инсули-

на. При применении препарата Соликва СолоСтар® отмечено более выраженное и статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), чем на фоне терапии сравнения. Так, в исследовании LixiLan-O снижение HbA1c в группе Соликва СолоСтар® составило -1,6%, что достоверно выше, чем в группе ликсисенатида (-0,9%, $p < 0,0001$) и инсулина гларгин 100 ЕД/мл (-1,3%, $p < 0,0001$). В исследовании LixiLan-L в группе препарата Соликва СолоСтар® значения HbA1c снизились на 1,1%, в то время как в группе инсулина гларгин 100 ЕД/мл – на 0,5% ($p < 0,0001$)^{7,8}. «Новый комбинированный препарат способен воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза сахарного диабета 2 типа, что открывает новые возможности для достижения индивидуальных целей гликемического контроля у таких пациентов», – отметил Юрий Шавкатович ХАЛИМОВ, д.м.н., профессор, главный внештатный

специалист-эндокринолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, начальник кафедры и клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Препарат одобрен для применения в комбинации с метформином в качестве дополнения к немедикаментозным методам лечения (диетотерапии и повышению физической активности) для улучшения гликемического контроля при неэффективности монотерапии метформином или комбинации метформина с другим пероральным сахароснижающим препаратом, а также монотерапии базальным инсулином. В странах Евросоюза препарат доступен к применению с января 2017 г., в США – с ноября 2016 г. Соликва СолоСтар® также зарегистрирована в Японии, Канаде, Швейцарии, Мексике, Бразилии. В России препарат был зарегистрирован 30 мая 2018 г. (удостоверение ЛП-004874). ☺

Источник: www.sanofi.ru

⁶ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва СолоСтар®. Регистрационное удостоверение ЛП-004874 от 30.05.2018.

⁷ Aroda V.R., Rosenstock J., Wysham C. et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 11. P. 1972–1980.

⁸ Rosenstock J., Aronson R., Grunberger G. et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 11. P. 2026–2035.

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ~ Только **НОВИНКИ**
- ~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств
- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

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



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Прогностические факторы достижения целевых значений гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших инсулин гларгин (результаты исследования реальной клинической практики SERENITY)

И.В. Глинкина

Адрес для переписки: Ирина Владимировна Глинкина, irina_glinkina@rambler.ru

Цель исследования: определить клинические и неклинические прогностические факторы достижения целевого гликемического контроля (уровня гликированного гемоглобина (HbA1c)) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа при инициации инсулинотерапии или ее коррекции.

Материал и методы. В исследование было включено 5395 пациентов, соответствовавших критериям включения/исключения: 1792 мужчины (средний возраст – $57,5 \pm 9,5$ года) и 3603 женщины (средний возраст – $61,0 \pm 9,3$ года). Первичная конечная точка – клинические и неклинические факторы, связанные с достижением индивидуальных целевых значений HbA1c через 12 месяцев.

Результаты. Выявлена связь между достижением целевого уровня HbA1c и такими параметрами, как возраст больных, индекс массы тела ($31,4 \pm 5,2$ vs $32,2 \pm 5,4$ кг/м²), исходные уровни HbA1c, глюкозы плазмы натощак (ГПН), постпрандиальной гликемии (ППГ) ($p < 0,001$). Доля пациентов, достигших индивидуальных целевых значений HbA1c через три, шесть и 12 месяцев после включения в исследование, была выше, чем доля пациентов, достигших HbA1c менее 7,0 и 6,5%.

Общее число нежелательных явлений составило 1,06%. На суммарную частоту эпизодов симптоматической гипогликемии приходилось 0,61%.

Ни один из таких эпизодов не был связан с введением инсулина гларгин.

Другие нежелательные реакции также не были связаны с инсулинотерапией.

Выводы. Наиболее значимыми прогностическими факторами достижения индивидуальных целевых значений HbA1c являются более низкие исходные значения HbA1c, ГПН и ППГ, более низкая масса тела и участие в образовательных программах, посвященных сахарному диабету. У большинства пациентов перевод/добавление инсулина гларгин к предшествующей сахароснижающей терапии способствует улучшению гликемического контроля при низкой частоте эпизодов гипогликемии и отсутствию увеличения массы тела.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, целевые значения гликемического контроля, прогностические факторы, инсулин гларгин

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа – хроническое заболевание, характеризующееся гипергликемией вследствие множественных патогенетических дефектов, основными из которых считаются дисфункция бета-клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность [1]. В большинстве случаев терапию начинают с модификации образа жизни и приема пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Однако со временем в связи с прогрессирующим снижением функции бета-клеток для достижения и поддержания индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) пациентам с СД 2 типа требуется назначение инсулина.

Эффективность и безопасность инсулина гларгин были изучены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и метаанализах. Их результаты подтвердили, что инсулин гларгин при сопоставимой с НПХ-инсулином эффективности обладает лучшим профилем безопасности, в частности в отношении частоты гипогликемий [2–4]. Вместе с тем, несмотря на жесткость протоколов РКИ, доля пациентов, достигших стандартного целевого значения HbA1c ($< 7\%$) при инициации инсулинотерапии, составляла практически 60%, в реальной клинической практике она была значительно ниже. При недостижении целевых значений HbA1c после инициации того или иного ре-



жима инсулинотерапии пациентов, как правило, переводят на другой инсулин или на другой режим его введения. Установлено, что перевод пациентов, не достигших целевого уровня HbA1c на терапии ПССП и НПХ-инсулином, на терапию инсулином гларгин [5] или инсулином детемир [6] приводило к улучшению гликемического контроля.

Согласно рекомендациям экспертов Американской диабетической ассоциации/Европейской ассоциации по изучению диабета, переходить с монотерапии на более сложные схемы лечения, включающие применение инсулина, следует при невозможности достичь целевых значений гликемического контроля в течение шести месяцев терапии. Эксперты Российской диабетической ассоциации указывают на то, что своевременная интенсификация сахароснижающей терапии, в том числе инсулином, способствует значительному улучшению гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа.

Прогностические факторы достижения стандартного целевого уровня HbA1c у пациентов при инициации базальной инсулинотерапии определялись при проведении субанализов результатов РКИ и ретроспективных наблюдательных исследований [7–13]. Однако отсутствуют данные о прогностических факторах достижения не стандартного, а индивидуального уровня HbA1c не только после инициации, но и после перевода пациентов на инсулин гларгин.

Нами было проведено многоцентровое наблюдательное проспективное исследование SERENITY. Протокол исследования (версия № 2 от 03.12.2014) одобрен 12 декабря 2014 г. Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований.

Целью исследования стало определение в условиях реальной клинической практики прогностических факторов, ассоциированных с достижением индивидуальных целевых значений гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа, получавших инсулин гларгин.

Материал и методы

Исследование проводилось в 498 центрах Российской Федерации с декабря 2014 г. по июль 2016 г. Для участия в исследовании были выбраны активно практикующие эндокринологи амбулаторных отделений из семи крупнейших федеральных округов. Во избежание систематической ошибки при отборе каждый врач должен был последовательно включить в исследование 10–11 пациентов, соответствующих критериям включения/исключения. Критерии включения:

- ✓ мужчины и женщины с СД 2 типа старше 18 лет, в том числе пациенты старше 60 лет;
- ✓ решение о необходимости назначения инсулина гларгин в качестве дополнения к ПССП или в качестве коррекции проводившейся ранее инсулинотерапии;
- ✓ HbA1c более 7 и менее 10%;
- ✓ подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- ✓ СД 1 типа;
- ✓ беременность или период лактации;
- ✓ гиперчувствительность к инсулину гларгин в анамнезе;
- ✓ любые клинически значимые тяжелые заболевания внутренних органов или системные заболевания, которые могут затруднить интерпретацию результатов;
- ✓ невозможность или нежелание пациентов должным образом проводить самоконтроль/титровать дозу инсулина.

Все терапевтические и диагностические процедуры были проведены в соответствии со стандартной клинической практикой [14].

Процедуры, выходящие за рамки стандартной клинической практики, не проводились, за исключением сбора данных в соответствии с индивидуальной регистрационной картой.

Для каждого пациента продолжительность исследования составляла 12 месяцев.

Дизайн исследования предусматривал пять визитов: первый визит – скрининг/включение в исследование, второй – пятый – наблюдение через три, шесть, девять и 12 месяцев соответственно.

После включения в исследование все пациенты получали инсулин гларгин 100 ЕД/мл (Лантус СолоСтар) в качестве дополнения к ПССП или коррекции проводившейся ранее инсулинотерапии.

Решение о стартовой дозе и дальнейшем алгоритме титрации принималось врачом в соответствии с существующими рекомендациями [15] и клинической практикой.

В качестве первичных конечных точек/исходов исследования были выбраны клинические и неклинические параметры, которые могли оказать влияние на достижение или недостижение целевых значений HbA1c через 12 месяцев от начала терапии инсулином гларгин. К таковым относятся:

- антропометрические характеристики (возраст, пол, масса тела);
- параметры гликемического контроля (исходное значение HbA1c, глюкозы плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии (ППГ));
- данные анамнеза (длительность СД, наличие поздних осложнений, предшествующая сахароснижающая терапия);
- доза инсулина гларгин исходно и через 12 месяцев;
- участие в образовательных программах для пациентов с сахарным диабетом;
- социально-экономический профиль пациентов (образование, трудоустроенность).

Вторичные конечные точки/исходы исследования – динамика уровня HbA1c, ГПН и ППГ, дозы инсулина гларгин, массы тела, частота гипогликемий и нежелательных/серьезных побочных эффектов через три, шесть и 12 месяцев, проведение титрации дозы препарата пациентом.

Под симптоматической гипогликемией понимали состояние, сопровождавшееся типичными симптомами и подтвержденное измерением глюкозы плазмы $\leq 3,9$ ммоль/л, или купирование симптоматики после перорального приема углеводов/инъекции глюкагона при невозможности измерить уровень гликемии. Под тяжелой симптоматической гипогликемией

Эндокринология



подразумевали событие, сопровождавшееся типичными симптомами и подтвержденное (при возможности измерения) уровнем глюкозы плазмы < 2,0 ммоль/л, потребовавшее помощи другого лица для купирования симптомов (пероральный прием углеводов, инъекция глюкагона или внутривенное введение раствора глюкозы), с купированием неврологической симптоматики после перорального приема углеводов, инъекции глюкагона или внутривенного введения раствора глюкозы. Под ночной гипогликемией – событие, развившееся во время сна (после отхода ко сну и до пробуждения). Сбор информации о гипогликемических событиях проводился на основании анализа

дневников самоконтроля/данных глюкометров пациентов.

Вся информация отражалась в разработанной в соответствии с целями и задачами исследования индивидуальной регистрационной карте пациента.

Факторы оценивали преимущественно по долям. Максимально высокая ожидаемая доля составляла 50%. Для анализа использовали следующую формулу [16]:

$$n = Z^2 \times P \times (1 - P) : d^2,$$

где n – размер выборки;

Z – статистика для доверительного интервала;

P – ожидаемая доля;

d – точность.

Для стандартного 95%-ного доверительного интервала (ДИ) значение Z составило 1,96. Ширина ДИ была в два раза больше точности – 2d.

Исследуемые группы разделили по длительности заболевания (три подгруппы) и исходному значению HbA1c (три подгруппы).

Размер выборки (554 пациента) обеспечивал мощность 90% для оценки доли $50 \pm 10\%$ при двустороннем уровне значимости 0,05 в одной исследуемой группе. Таким образом, общее число пациентов достигло 4986 (554 пациента \times 9 исследуемых подгрупп). При учете 10%-ного выбывания общее число пациентов составило 5484 (округлено до 5500).

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SAS 9.3. Анализ нормально распределенных переменных – параметрических методов (ANOVA, t-критерий Стьюдента), в других случаях – непараметрических методов (критерии Вилкоксона и Манна – Уитни).

Для сравнения качественных переменных использовали хи-квадрат Пирсона и точный двусторонний критерий Фишера. Количественные параметры, соответствовавшие нормальному распределению, описаны как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), параметры, не соответствовавшие нормальному распределению, – как медиана, 25%-ный и 75%-ный квартили (Me [25%; 75%]). Качественные параметры представлены как процент от абсолютного значения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 5395 пациентов из различных регионов Российской Федерации (табл. 1).

Из исследования выбыли 74 (1,4%) пациента: потеря связи с пациентом – 50/5395 (0,93%), отказ пациента от продолжения участия в исследовании – 14/5395 (0,26%), невозможность продолжения участия из-за логистических соображений – 7/5395 (0,13%), изменение терапии – 2/5395 (0,04%), развитие ночной гипогликемии – 1/5395 (0,02%).

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $59,8 \pm 9,5$ года, длительность СД – 7,8 [4,7; 12,1] года, индекс массы тела (ИМТ) – $31,9 \pm 5,3$ кг/м² (табл. 2).

ПССП получали 3563 (66%) пациента, ПССП в комбинации с базальным инсулином – 1057 (20%). Остальные 14% больных находились на базис-болюсной инсулинотерапии или терапии смешанными инсулинами, иногда в комбинации с ПССП (см. табл. 2).

Пациентов трудоспособного и пенсионного возраста было большинством

Таблица 1. Распределение пациентов и исследовательских центров по городам и регионам России

Город/регион	Количество центров, абс.	Количество пациентов, абс.
Москва	134	1413
Северо-Западный федеральный округ	68	740
Центральный федеральный округ	75	790
Волга	60	650
Южный федеральный округ	53	580
Урал	41	512
Сибирь	67	710
Всего	498	5395

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Значение (n = 5395)
Возраст, лет, M \pm SD	59,8 \pm 9,5
Пол, абс. (%):	
■ жен.	3603 (66,8)
■ муж.	1792 (33,2)
ИМТ, кг/м ² , M \pm SD	31,9 \pm 5,3
ОТ, см, M \pm SD:	
■ жен.	98,2 \pm 13,7
■ муж.	101,4 \pm 13,1
Длительность СД 2 типа, лет, Me [25%; 75%]	7,8 [4,7; 12,1]
≥ 1 позднее осложнение СД, абс. (%)	958 (16,1)
Исходная сахароснижающая терапия, абс. (%):	
■ ≥ 1 ПССП	3561 (66,0)
■ ПССП + базальный инсулин	1079 (20,0)
■ базис-болюсная инсулинотерапия \pm ПССП или смешанный инсулин \pm ПССП	755 (14,0)
HbA1c, %, M \pm SD	9,0 \pm 0,7
ГПН, ммоль/л, M \pm SD	10,1 \pm 2,2
ППГ, ммоль/л, M \pm SD	11,8 \pm 2,5



во – 43,6 и 43,6% соответственно. Меньшую долю составляли нетрудоспособные – 12%, студенты – 0,1% и безработные – 0,6%.

О незаконченном среднем образовании сообщили 74 (1,4%) участника исследования. Среднее или среднее специальное образование получили 2897 (53,7%) пациентов, высшее образование – 2424 (44,9%) пациента.

Низкий уровень дохода имел место у 1187 (22,0%) пациентов, сред-

ний – у 3988 (73,9%), высокий – у 218 (4,0%) больных. В отношении 0,1% пациентов данные отсутствовали.

Индивидуальное целевое значение HbA1c для каждого пациента определяли исходя из алгоритмов, разработанных экспертами Российской ассоциации эндокринологов [14]. Распределение участников исследования в зависимости от индивидуальных целевых значений HbA1c представлено на рис. 1.

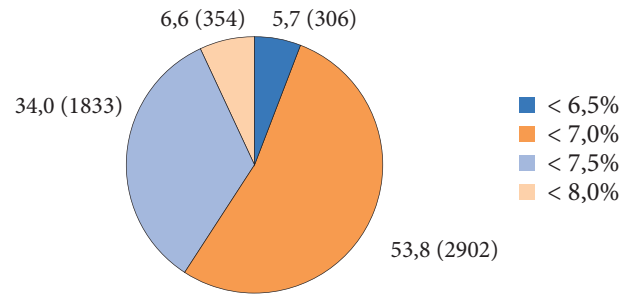


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от рекомендованных индивидуальных целевых значений HbA1c, % (абс.)

Таблица 3. Характеристика пациентов, достигших и не достигших целевых значений HbA1c через 12 месяцев

Параметр	Целевое значение достигнуто (n = 2455)	Целевое значение не достигнуто (n = 2847)
Возраст*, лет, M ± SD	60,8 ± 9,7	59,0 ± 9,2
Пол муж./жен., %	33,1/66,9	33,2/66,8
Длительность СД 2 типа, лет, M ± SD	8,9 ± 6,0	8,7 ± 5,6
Масса тела*, кг, M ± SD	87,1 ± 15,4	89,5 ± 16,3
ИМТ*, кг/м ² , M ± SD	31,4 ± 5,2	32,2 ± 5,4
ОТ*, см, M ± SD	98,3 ± 13,5	99,9 ± 13,6
≥ 1 позднее осложнение СД*, %	22,9	13,9
HbA1c исходно*, %, M ± SD	8,9 ± 0,7	9,1 ± 0,7
Пациенты по группам в зависимости от исходного уровня HbA1c, абс. (%):		
■ 7,0–7,9%	312 (12,7)	174 (6,1)
■ 8,0–8,9%	975 (39,7)	875 (30,7)
■ ≥ 9,0%	1168 (47,6)	1804 (63,2)
ГПН исходно*, ммоль/л, M ± SD	9,8 ± 2,1	10,3 ± 2,2
ППГ исходно*, ммоль/л, M ± SD	11,5 ± 2,4	12,0 ± 2,5
HbA1c через 12 месяцев*, %, M ± SD	6,9 ± 0,4	7,6 ± 0,6
ГПН через 12 месяцев*, ммоль/л, M ± SD	6,3 ± 0,7	6,8 ± 0,9
ППГ через 12 месяцев*, ммоль/л, M ± SD	7,8 ± 0,9	8,3 ± 1,1
Исходная сахароснижающая терапия, %:		
■ ≥ 1 ПССП (n = 3500)	65,9	66,0
■ ПССП + базальный инсулин (n = 1045)	20,2	19,3
■ базис-болюсная инсулинотерапия (n = 168)	3,3	3,0
■ базис-болюсная инсулинотерапия + ПССП (n = 395)	7,0	7,8
■ смешанный инсулин (n = 50)	1,2	0,7
■ смешанный инсулин + ПССП (n = 150)	2,4	3,2
Сахароснижающая терапия после включения в исследование:		
■ начальная доза инсулина гларгин, ЕД/сут, M ± SD	15,1 ± 9,1	15,5 ± 9,6
■ доза инсулина гларгин через 12 месяцев, ЕД/сут, M ± SD	25,4 ± 11,0	26,7 ± 11,7
Количество пациентов в зависимости от времени инъекции инсулина гларгин, %:		
■ утро*	12,6	14,3
■ день	0,3	0,7
■ ночь*	87,0	84,9
■ утро, ночь	0,1	0,1
Количество пациентов в зависимости от места инъекции инсулина гларгин, %:		
■ живот	50,5	50,1
■ бедро	45,1	45,8
■ плечо	3,6	3,9
■ комбинированное введение	0,8	0,2
Сопутствующая сахароснижающая терапия, %:		
■ глимепирид	23,2	23,6
■ гликлазид*	25,7	23,3
■ глибенкламид	16,8	18,4
■ метформин*	76,2	79,4
■ ингибиторы дипептидилпептидазы 4	17,1	17,3
■ другое*	12,3	14,8

* p < 0,001.



Оценка прогностических факторов. Через 12 месяцев около половины (46,3%) пациентов достигли целевых значений HbA1c. Эти пациенты исходно были незначительно старше, имели более низкую массу тела и меньшую окружность талии (ОТ). Необходимо отметить, что у пациентов данной группы исходно были статистически значимо более низкие средние значения уровней HbA1c, ГПН, ППГ (табл. 3), хотя с клинической точки зрения эта разница не представляется существенной. Кроме того, и по завершении исследования у них были зарегистрированы значительно более низкие уровни HbA1c, ГПН, ППГ ($p < 0,001$) (см. табл. 3), чем у пациентов, не достигших целей лечения. Необходимо отметить, что в обеих группах на фоне лечения отмечено улучшение гликемического контроля. Исходный уровень HbA1c был одним из основных прогностических факторов достижения рекомендо-

ванной цели лечения: в группе с исходным уровнем HbA1c 7,0–7,9% доля пациентов, достигших целевого значения HbA1c, составила 64,4%, в то время как в группах с исходным уровнем HbA1c 8,0–8,9% и HbA1c $\geq 9,0\%$ – 52,6 и 39,3% соответственно ($p < 0,001$). Наличие/отсутствие поздних осложнений сахарного диабета также ассоциировалось с достижением цели лечения. В то же время связь достижения целевых значений гликемии с длительностью заболевания и предшествующей сахароснижающей терапией не прослеживалась (см. табл. 3).

В отношении сахароснижающей терапии значимые различия между группами в стартовой и конечной дозах инсулина гларгин, области инъекций инсулина, сопутствующих препаратах отсутствовали. Однако в группе, достигшей рекомендованных целей лечения, доля пациентов, вводивших инсулин гларгин перед сном, была выше (см. табл. 3).

Анализ социально-экономического положения пациентов показал, что среди достигших целей лечения было меньше трудоустроенных и больше неработающих пенсионеров, при этом в обеих группах уровень дохода был сопоставимым.

Кроме того, среди достигших индивидуальных целевых значений HbA1c было больше пациентов, участвовавших в разных обучающих программах, посвященных сахарному диабету, – 56,8 vs 52,2% ($p < 0,05$) (табл. 4).

Анализ эффективности. После перевода пациентов на инсулин гларгин средний уровень HbA1c снизился с $9,3 \pm 0,7$ до $8,1 \pm 0,7\%$ к третьему месяцу, до $7,6 \pm 0,8\%$ к шестому и до $7,2 \pm 0,6\%$ к 12-му месяцу (см. рис. 1), что было ассоциировано со снижением как ГПН, так и ППГ ($p < 0,05$ для всех параметров относительно исходных значений) (табл. 5). При этом улучшение гликемического контроля отмечено у всех пациентов независимо от исходной сахароснижающей терапии.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что снижение уровней HbA1c, ГПН и ППГ на фоне терапии инсулином гларгин отмечено в обеих группах пациентов, как достигших, так и не достигших рекомендованных целей лечения. Однако значения всех параметров углеводного обмена через 12 месяцев были статистически значимо ниже в первой группе (см. табл. 3).

С клинической точки зрения большую значимость имеет не столько снижение уровня HbA1c, сколько достижение целевых значений. Так, доли пациентов, достигших индивидуальных целевых значений HbA1c через три, шесть и 12 месяцев, составили 6,3, 21,4 и 46,3% соответственно. Уровня HbA1c $< 7\%$ через три, шесть и 12 месяцев лечения достигли 1,6, 10,3 и 30,6% пациентов соответственно. Количество пациентов, достигших уровня HbA1c $< 6,5\%$, было еще меньше. Через три месяца терапии ни один из пациентов не достиг этого значения, через шесть и 12 месяцев –

Таблица 4. Характеристика пациентов, достигших и не достигших целевых значений HbA1c, в зависимости от социально-экономического положения и участия в образовательных программах, %

Параметр	Целевое значение достигнуто (n = 2455)	Целевое значение не достигнуто (n = 2847)
Образование:		
■ начальное	1,5	1,3
■ среднее	52,8	54,8
■ высшее	45,7	44,0
Статус:		
■ трудоустроенные*	41,1	45,9
■ студенты	0,2	0,1
■ пенсионеры*	45,9	41,7
■ нетрудоспособные	12,3	11,6
■ безработные	0,4	0,7
Уровень дохода:		
■ низкий	22,0	22,0
■ средний	73,8	74,0
■ высокий	4,2	4,0
Участие в обучающих программах, посвященных сахарному диабету*	56,8	52,2

* $p < 0,05$.

Таблица 5. Динамика уровней HbA1c, ГПН и ППГ

Параметры	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
HbA1c, %	$9,0 \pm 0,7$	$8,1 \pm 0,7^*$	$7,6 \pm 0,8^*$	$7,2 \pm 0,6^*$
ГПН, ммоль/л	$10,1 \pm 2,2$	$7,6 \pm 1,2^*$	$7,0 \pm 1,1^*$	$6,6 \pm 0,9^*$
ППГ, ммоль/л	$11,8 \pm 2,5$	$9,2 \pm 1,5^*$	$8,5 \pm 1,2^*$	$8,1 \pm 1,1^*$

* $p < 0,05$ относительно исходных значений.



2,3 и 8,1% соответственно (рис. 2). Это означает, что достижение индивидуальных целевых значений значительно отличается от достижения стандартных значений HbA1c и в большей степени определяет эффективность гликемического контроля. Вместе с тем более половины пациентов не достигли рекомендованных целей терапии через один год после модификации лечения.

Самостоятельно титровали дозу инсулина гларгин 93,6% пациентов, что свидетельствует о достаточно простом и понятном алгоритме титрации. Через 12 месяцев отмечено статистически значимое повышение дозы инсулина гларгин относительно исходной у 89,1% пациентов. У 7,1% больных такая не изменилась, у 3,8% – зарегистрировано ее снижение. Через 12 месяцев статистически значимых различий в средних суточных дозах инсулина гларгин между группой пациентов, достигших целевых значений HbA1c, и группой пациентов, которые не достигли целей лечения, не отмечено (см. табл. 3).

Достижение целей лечения было ассоциировано с введением инсулина гларгин перед сном.

Необходимо подчеркнуть, что средняя суточная доза инсулина гларгин через 12 месяцев была значительно ниже средних доз, вводимых аналогичной выборке пациентов с СД 2 типа в клинических исследованиях длительностью шесть месяцев.

Динамика массы тела. После перевода пациентов на инсулин гларгин к 12-му месяцу терапии в общей когорте пациентов отмечено незначительное снижение массы тела с $88,1 \pm 16,0$ до $87,7 \pm 15,2$ кг ($p < 0,05$) и уменьшение ОТ с $99,3 \pm 13,6$ до $97,8 \pm 13,1$ см ($p < 0,05$).

При более подробном анализе установлено, что через 12 месяцев терапии снижение или сохранение исходной массы тела было зарегистрировано практически у 61,6% пациентов. Увеличение массы тела наблюдалось у 38,4% больных, ОТ – у 23,7%.

Несмотря на одинаковые дозы инсулина в обеих группах, повышение массы тела отмечалось преимущественно у женщин, пациентов более старшего возраста и с более низким ИМТ (табл. 6).

Гипогликемии и другие нежелательные эффекты. В течение 12 месяцев бессимптомные и симптоматические гипогликемии были зарегистрированы у небольшого числа пациентов при очень низкой частоте эпизодов на одного пациента в месяц. Однократные эпизоды ночной гипогликемии были зафиксированы через три и 12 месяцев и один эпизод тяжелой гипогликемии – через три месяца (табл. 7). Проанализировать взаимосвязь между частотой и типом эпизодов гипогликемии, а также клиническими и иными характеристиками пациентов не представлялось возможным вследствие низкой частоты таковых. Общее число нежелательных явлений, включая симптоматическую гипогликемию, составило

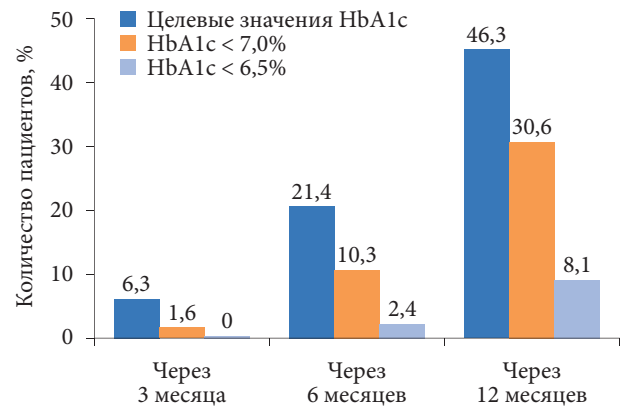


Рис. 2. Доля пациентов, достигших целевых значений HbA1c, и пациентов, достигших HbA1c < 7,0 и < 6,5%

57/5395 (1,06%). Суммарная частота эпизодов симптоматической гипогликемии – 0,61%.

Ни один из эпизодов, по мнению лечащих врачей, не был связан с введением инсулина гларгин. Единственный эпизод тяжелой гипогликемии, зарегистрированный во время исследования, также не был обусловлен проводившейся терапией и не привел к отмене препарата.

Вместе с тем один из пациентов был выведен из исследования из-за высокого риска развития ночной гипогликемии.

Другие нежелательные явления, в частности вирусные инфекции верхних дыхательных путей, назо-

Таблица 6. Взаимосвязь характеристик пациентов, доз инсулина гларгин и динамики массы тела

Параметр	Увеличение массы тела (n = 2071)	Снижение или сохранение массы тела (n = 3250)
Возраст*, лет, M ± SD	60,8 ± 9,3	59,2 ± 9,6
Количество женщин*, абс. (%)	1422 (68,7%)	2132 (65,6%)
Длительность СД 2 типа, лет, M ± SD	9,0 ± 5,8	8,7 ± 5,8
Начальная доза инсулина гларгин, ЕД/сут, M ± SD	14,6 ± 9,0	15,7 ± 9,6
Доза инсулина гларгин через 12 месяцев, ЕД/сут, M ± SD	27,1 ± 11,8	25,5 ± 11,1
Исходный ИМТ*, кг/м ²	30,9 ± 5,2	32,5 ± 5,3

* p < 0,05.

Таблица 7. Гипогликемические состояния на фоне терапии инсулином гларгин

Тип гипогликемии	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	пациенты, абс. (%)	количество эпизодов на пациента в месяц (M ± SD)	пациенты, абс. (%)	количество эпизодов на пациента в месяц (M ± SD)	пациенты, абс. (%)	количество эпизодов на пациента в месяц (M ± SD)
Бессимптомная	2 (0,04%)	0,33 ± 0,00	1 (0,02)	0,33 ± 0,00	2 (0,04)	0,33 ± 0,00
Симптоматическая	5 (0,09)	0,40 ± 0,45	11 (0,21)	0,39 ± 0,14	14 (0,26)	0,33 ± 0,00
Ночная	1 (0,02)	0,33 ± 0,00	0 (0,00)	0 ± 0,00	1 (0,02)	0,33 ± 0,00
Тяжелая	1 (0,02)	0,33 ± 0,00	0 (0,00)	0 ± 0,00	0 (0,00)	0 ± 0,00



фарингиты, эпизоды повышения артериального давления, обострение бронхиальной астмы, также не были связаны с терапией инсулином гларгин.

Обсуждение результатов

Результаты 12-месячного многоцентрового наблюдательного исследования SERENITY продемонстрировали, что основными значимыми прогностическими факторами достижения целевых значений HbA1c через 12 месяцев от начала терапии инсулином являются возраст пациентов, исходные значения уровня HbA1c, ГПН, ППГ, а также ИМТ и ОТ.

В исследовании SERENITY инициация инсулинотерапии, а также смена препарата инсулина/режима инсулинотерапии привела к улучшению гликемического контроля у всех пациентов. Однако достижение индивидуальных целевых значений гликемического контроля было более вероятно у пациентов с исходно более низким уровнем HbA1c ($8,9 \pm 0,7$ vs $9,1 \pm 0,7\%$), а также более низкими значениями ГПН ($9,8 \pm 2,1$ vs $10,3 \pm 2,2$ ммоль/л) и ППГ ($11,5 \pm 2,4$ vs $12,0 \pm 2,5$ ммоль/л).

Исходный уровень HbA1c был назван основным предиктором достижения целей лечения при инициации базальной инсулинотерапии в целом ряде исследований [8, 10, 11]. Это подтверждает необходимость своевременно изменять схемы сахароснижающей терапии.

Пациенты, достигшие индивидуальных целей лечения, были старше ($60,8 \pm 9,8$ vs $59,0 \pm 9,2$ года), что, возможно, определяло более высокие индивидуальные целевые значения гликемического контроля и, следовательно, большую вероятность их достижения. Это косвенно подтверждается тем фактом, что

в группе достигших целей лечения было больше лиц с поздними осложнениями сахарного диабета. Последние сложно расценивать как прогностический фактор достижения индивидуальных значений гликемии, скорее это косвенный признак менее жестких целей лечения. Следует отметить, что количество пациентов, достигших индивидуальных целевых значений HbA1c, было больше, чем пациентов, достигших стандартных уровней ($< 7,0$ и $< 6,5\%$). Это объясняется тем, что практически у половины больных были более высокие целевые значения.

Применение стратифицированных индивидуальных целевых значений HbA1c позволяет объективно оценить эффективность терапии у конкретного пациента. В нашем исследовании, несмотря на улучшение гликемического контроля, отмеченное у всех пациентов после перехода на инсулин гларгин, а также стратификацию целей лечения, через 12 месяцев индивидуальных целей лечения достигли менее половины пациентов.

Более 90% пациентов самостоятельно проводили титрацию дозы инсулина, что свидетельствует о простоте применения препарата.

Средние дозы инсулина гларгин через 12 месяцев между группами пациентов, достигших/не достигших целевых значений HbA1c, не различались и были более низкими, чем в РКИ, проведенных в аналогичной популяции больных.

Ни стартовая доза инсулина гларгин, ни финальная не были прогностическими факторами достижения целевых значений HbA1c.

Ограничения исследования

Исследование SERENITY, как и все наблюдательные исследования,

имело ряд ограничений, что прежде всего может быть обусловлено качеством и полнотой собранных данных [17]. В частности, в ходе исследования зарегистрирована достаточно низкая частота гипогликемических эпизодов и нежелательных явлений, что может свидетельствовать о недостаточной фиксации этих событий как врачами, так и пациентами.

Не предполагалось также использование центральной лаборатории. Лабораторные исследования проводились в локальных лабораториях, определение параметров исходно и в динамике – в одной и той же лаборатории.

Выводы

Наиболее значимыми прогностическими факторами достижения индивидуальных целевых значений HbA1c после перевода пациентов на терапию инсулином гларгин являются более низкие исходные значения HbA1c, ГПН и ППГ и более низкая масса тела.

В целом независимо от предшествующей сахароснижающей терапии перевод на инсулин гларгин или его добавление приводит к улучшению гликемического контроля при низкой частоте эпизодов гипогликемии. У большинства пациентов такая терапия не сопровождается увеличением массы тела. ☺

Источники финансирования

Исследование проведено при поддержке компании «Санofi».

Конфликт интересов

Нет конфликта интересов.

Благодарность

Искренняя признательность врачам и пациентам, без которых проведение исследования было бы невозможным.

Литература

1. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetologia. 2009. Vol. 52. № 1. P. 17–30.
2. Devries J.H., Meneghini L., Barnett A. et al. Pooled hypoglycemia event rates with insulin glargine added to metformin (ig-m) from treat-to-target type 2 diabetes mellitus (T2DM) trials // Diabetes. 2012. Vol. 61. Suppl. 1. P. A552–553.
3. Home P.D., Fritsche A., Schinzel S., Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine // Diabetes Obes. Metab. 2010. Vol. 12. № 9. P. 772–779.
4. Mullins P., Sharplin P., Yki-Jarvinen H. et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemo-

Для жизни с СД 1 и 2 типа*



Туджео
инсулин гларгин 300 ЕД/мл

Уверенность на новом уровне!



Стабильный предсказуемый контроль гликемии 24 часа и более^{1,3}



Меньший риск гипогликемии по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл^{2,4,6}



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

ПОСЛЕДНЕЕ ПОКОЛЕНИЕ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА

ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛАНТУСА^{1,7}

Инсулин гларгин 100 ЕД/мл



Реклама

ЛП-003653

* Лечение сахарного диабета у взрослых.

СД 1 типа: сахарный диабет 1-го типа; СД 2 типа: сахарный диабет 2-го типа.

1. Инструкция по применению Туджео СолоСтар®. 2. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243. 3. Becker R. H. et al. Diabetes Care 2015; 38 (4): 637–643. 4. Ritzel R. et al. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17: 859–867. 5. Gerstein H. C. et al. New Eng. J. Med. 2012; 366: 319–328. 6. Home P. et al. Diabetes Care 2015; 38: 2217–2225. 7. Инструкция по медицинскому применению Лантус® СолоСтар®.

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

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Туджео СолоСтар® Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штаммы K12) и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео СолоСтар® – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (и-кресол) – 2,70 мг, цинка хлорид – 0,19 мг (соответствует – 0,09 мг цинка), глицерол (85 %) – 20 мг, натрия гидроксид – до pH 4,0, хлористоводородная кислота – до pH 4,0, вода для инъекций – до 1,0 мл. Показания по применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: Единицы препарата Туджео СолоСтар® (инсулина гларгин 300 ЕД/мл) относятся только к препарату Туджео СолоСтар® и не эквивалентны другим единицам, выражающим силу действия других аналогов инсулина. Туджео СолоСтар® следует вводить подкожно в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедер 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время. При необходимости пациенты могут проводить инъекцию в течение 3 часов до или 3 часов после обычного для них времени ее проведения. С помощью шприц-ручки Туджео СолоСтар® можно вводить дозы от 1 до 80 единиц на инъекцию с шагом увеличения дозы в 1 единицу. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа препарат Туджео СолоСтар® должен применяться один раз в сутки в сочетании с инсулином, вводимым во время приема пищи, и требует индивидуальной коррекции дозы. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Туджео СолоСтар® может применяться, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. Комбинированная терапия начинается с дозы инсулина гларгина 0,2 ЕД/кг массы тела один раз в сутки и в последующем схема лечения корректируется индивидуально. Инсулин гларгин 100 ЕД/мл и препарат Туджео СолоСтар® не биэквивалентны и непосредственно не взаимозаменяемы. Переход с инсулина гларгина 100 ЕД/мл на препарат Туджео СолоСтар® может быть проведен из расчета единица на единицу, но для достижения целевого диапазона концентраций глюкозы в плазме крови может потребоваться более высокая доза препарата Туджео СолоСтар®. При переходе с применения препарата Туджео СолоСтар® на инсулин гларгин 100 ЕД/мл для снижения риска развития гипогликемии доза должна быть уменьшена (приблизительно на 20 %) с последующей корректировкой дозы при необходимости. Во время перехода на препарат Туджео СолоСтар® и в течение нескольких недель после него рекомендуется проведение тщательного мониторинга. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео СолоСтар® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином или разводить. Препарат Туджео СолоСтар® не является инсулином выбора для лечения диабетического кетоацидоза, не предназначен для внутривенного введения и не предназначен для введения с помощью инсулиновой инфузионной помпы. Во избежание возможной передачи заболеваний, передающихся через кровь, инсулиновые шприц-ручки не должны использоваться более чем одним пациентом, даже при условии замены иглы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео СолоСтар® после первого применения – 4 недели. Противопоказания: Повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных веществ препарата. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных, подтверждающих эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков). С осторожностью: У беременных женщин (возможность изменения потребности в инсулине в течение беременности и после родов), пациентов пожилого возраста; пациентов с некомпенсированными эндокринными нарушениями (такими как гипотиреоз, недостаточность аденгогипофиза и коры надпочечников); при заболеваниях, сопровождающихся рвотой или диареей; при выраженном стенозе коронарных артерий или сосудов головного мозга; при пролиферативной ретинопатии (особенно если пациентам не проводилось фотокоагуляция); при почечной недостаточности; при тяжелой печеночной недостаточности. Нежелательные эффекты: Обмен веществ. Очень часто: гипогликемия. Орган зрения. Редко: нарушение зрения, ретинопатия. У пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно не получающих лечения фотокоагуляцией, эпизоды тяжелой гипогликемии могут приводить к развитию переходящей потери зрения. Иммунная система. Редко: системные аллергические реакции. Образование антител к инсулину, аллергические реакции немедленного типа на инсулин. Кожа и подкожные ткани. Часто: липодистрофия (у 1–2 % пациентов). Нечасто: липодистрофия. Скелетно-мышечная и соединительная ткань. Очень редко: миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто: реакции в месте введения (3–4 %) (покраснение, боль, зуд, крапивница, отек или воспаление). Редко: задержка натрия, отеки (особенно, если интенсифицированная инсулинотерапия приводит к улучшению ранее недостаточного метаболического контроля). Профиль безопасности для детей и подростков моложе 18 лет на настоящий момент не установлен. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. По истечении срока годности препарат применять нельзя. Условия отпуска: Отпускается по рецепту. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

SARU.TJO.18.09.1765

SANOFI



- globin and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus // Clin. Ther. 2007. Vol. 29. № 8. P. 1607–1619.
5. Hajos T.R., Pouwer F., de Grooth R. et al. The longitudinal association between glycaemic control and health-related quality of life following insulin therapy optimisation in type 2 diabetes patients. A prospective observational study in secondary care // Qual. Life Res. 2012. Vol. 21. № 8. P. 1359–1365.
 6. Meneghini L., Koenen C., Weng W., Selam J.L. The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes – results of the randomized, controlled PREDICTIVE 303 study // Diabetes Obes. Metab. 2007. Vol. 9. № 6. P. 902–913.
 7. Kostev K., Dippel F.W., Rathmann W. Glycemic control after initiating basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes: a primary care database analysis // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2015. Vol. 8. P. 45–48.
 8. Ikeda Y., Tsukube Sh., Kadowaki T., Odawara M. Predictors for achieving target glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes after initiation of basal supported oral therapy using insulin glargine: sub-analysis of the ALOHA 2 study, drug use surveillance in Japan // Diabetol. Int. 2016. Vol. 7. № 2. P. 188–198.
 9. Malek M., Aghili R., Ebrahim Valojerdi A., Khamseh M.E. Predictors of glycemic response and change in HbA1c following newly initiated basal insulin among insulin naive adults with type 2 diabetes // Acta Med. Iran. 2017. Vol. 55. № 9. P. 556–562.
 10. Home P.D., Shen C., Hasan M.I. et al. Predictive and explanatory factors of change in HbA1c in a 24-week observational study of 66,726 people with type 2 diabetes starting insulin analogs // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 5. P. 1237–1245.
 11. Balkau B., Calvi-Gries F., Freemantle N. et al. Predictors of HbA1c over 4 years in people with type 2 diabetes starting insulin therapies: the CREDIT study // Diabetes Res. Clin. Pract. 2015. Vol. 108. № 3. P. 432–440.
 12. Curtis B., Lage M.J. Glycemic control among patients with type 2 diabetes who initiate basal insulin: a retrospective cohort study // J. Med. Econ. 2014. Vol. 17. № 1. P. 21–31.
 13. Owens D.R., Bolli G.B., Charbonnel B. et al. Effects of age, gender, and body mass index on efficacy and hypoglycaemia outcomes across treat-to-target trials with insulin glargine 100 U/mL added to oral antidiabetes agents in type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2017. Vol. 19. № 11. P. 1546–1554.
 14. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М.: УП ПИРИТ, 2017.
 15. Дедов И.И., Шестакова М.В. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации). М., 2015.
 16. Daniel W.W., Chad L. CrossBiostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences. 7th ed. 1999.
 17. Ligthelm R.J., Borzi V., Gumprecht J. et al. Importance of observational studies in clinical practice // Clin. Ther. 2007. Vol. 29. Spec. No. P. 1284–1292.

Clinical and Non-Clinical Predictive Factors in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 on Insulin Glargine U100 for Achieving Glycemic Control (Results Study in Real-World Clinical Practice SERENITY)

I.V. Glinkina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina Vladimirovna Glinkina, irina_glinkina@rambler.ru

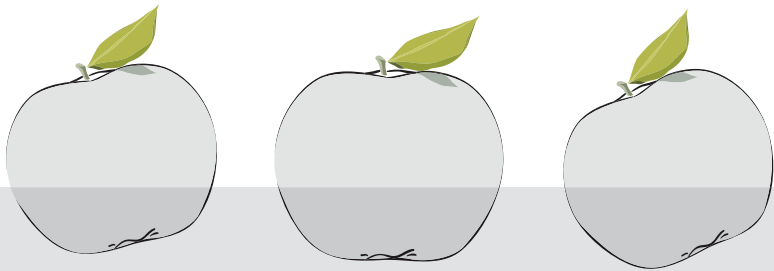
The Purpose of the Study: define clinical and non-clinical predictive factors associated with achieving glycaemic goal (HbA1c as targeted by the treating physician) in people with diabetes mellitus type 2 (T2DM) for whom an adjunct therapy with insulin was appropriate or an adjustment of the current insulin therapy was required.

Material and Methods. The study included 5395 patients meeting the inclusion/exclusion criteria: 1792 males (mean age – 57.5 ± 9.5 years) and 3603 females (mean age – 61.0 ± 9.3 years). Primary end-point: clinical and non-clinical parameters associated with achieving individually targeted HbA1c after 12 months.

Results. In this study patients who achieved individually targeted HbA1c after 12 months after insulin glargine U100 initiation were older, had a higher body weight (BMI 31.4 ± 5.2 vs 32.2 ± 5.4), lower baseline HbA1c, FPG, PPG ($p < 0.001$). The percentage of patients at 3, 6 and 12 months of observation reaching individual HbA1c target was much higher than in those who achieved HbA1c < 7% and < 6.5%. The total rate of AEs was 1.06%. The rate of hypoglycemia was 35/5395 (0.65%). The rate of symptomatic hypoglycemia was 0.61%, and no one of them was associated with insulin glargine treatment as per physician opinion. Other cases of AEs were not associated with insulin glargine treatment.

Conclusions. Among all investigated clinical and non-clinical parameters only three factors identified to be significantly associated with individual HbA1c target achievement in patients with T2DM treated with insulin glargine U100 in real clinical practice: older age, lower BMI and lower WC at baseline; lower HbA1c, FPG and PPG at baseline.

Key words: diabetes mellitus type 2, target values for glycemic control, prognostic factors, insulin glargine



**6 февраля
2019**

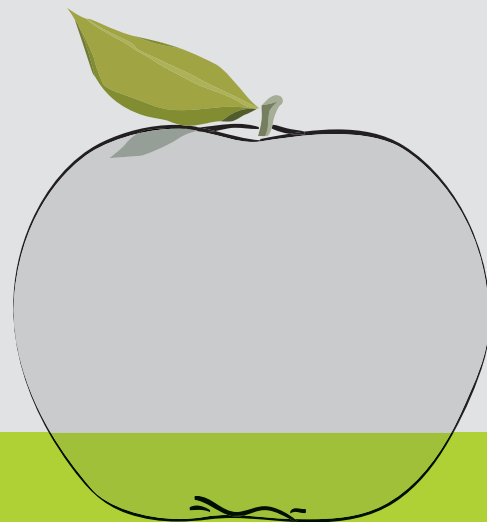
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Общероссийская общественная организация РНМОТ

XII ШКОЛА ЭНДОКРИНОЛОГИИ А.М. МКРТУМЯНА
**ОБЩИМИ УСИЛИЯМИ И
МНОГОФАКТОРНЫМ ПОДХОДОМ
В БОРЬБЕ ПРОТИВ ДИАБЕТА**

Научный руководитель – А.М. Мкртумян

13.00 – 18.00

Москва, Новый Арбат, 36
Здание правительства Москвы



МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., 7
+7 (495) 699-14-65, 699-81-84
info@medq.ru, www.medq.ru



Эффективность лечения акромегалии и коморбидной патологии

А.Ю. Жулидова, И.И. Дубинина, А.Ю. Филимонова, А.А. Никифоров

Адрес для переписки: Анна Юрьевна Жулидова, anya.zhulidova@yandex.ru

Цель исследования: оценить эффективность современных методов лечения акромегалии, а также состояние углеводного обмена до и после лечения основного и коморбидного заболеваний.

Материал и методы. Проанализирован регистр больных акромегалией ($n = 65$). У них изучен гормональный спектр (уровень соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИРФ-1)), а также нарушения углеводного обмена после транссфеноидальной аденомэктомии, медикаментозной и лучевой терапии.

Результаты. После оперативного лечения клиничко-гормональная ремиссия акромегалии была достигнута у 38,4% больных: уровень СТГ – $1,2 \pm 0,2$ нг/мл, ИРФ-1 – $198,4 \pm 12,2$ нг/мл. В группе получавших первичную медикаментозную терапию полная клиничко-гормональная ремиссия отмечена у трех (17,6%) больных (СТГ – $1,46 \pm 0,15$ нг/мл, ИРФ-1 – $205,0 \pm 21,7$ нг/мл), неполная – у двух (11,7%) (СТГ – $1,8 \pm 0,1$ нг/мл, ИРФ-1 – $382,8 \pm 7,0$ нг/мл). Лучевая терапия способствовала достижению полной ремиссии патологии у восьми (36,4%) пациентов, шесть из них – после стереотаксической радиохирургии (СТГ – $1,50 \pm 0,18$ нг/мл, ИРФ-1 – $152,8 \pm 15,0$ нг/мл).

Нарушение углеводного обмена отмечалось у 37 (56,9%) лиц с впервые выявленной акромегалией. У семи (18,9%) установлено нарушение гликемии натощак, у трех (8,1%) – нарушение толерантности к глюкозе, у 27 (73,0%) – сахарный диабет. У всех пациентов с нарушениями углеводного обмена проводилась интенсификация сахароснижающей терапии.

Согласно данным 2018 г., индивидуальные целевых значений гликированного гемоглобина статистически чаще достигали больные, которым была проведена транссфеноидальная аденомэктомия.

Выводы. Анализ данных подтверждает эффективность транссфеноидальной аденомэктомии в лечении акромегалии. Кроме того, пациенты с нарушением углеводного обмена, которым было проведено такое лечение, чаще достигали индивидуальных целевых значений гликированного гемоглобина (87,5%).

Ключевые слова: акромегалия, коморбидная патология, сахарный диабет

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, которое характеризуется избыточной секрецией гормона роста (соматотропного гормона – СТГ) и его действием через инсулиноподобные факторы роста (ИРФ) 1 и 2 на ткани [1, 2].

Данная патология развивается у лиц с законченным физиологическим ростом. У пациентов отмечаются диспропорциональные периостальные деформации костей, суставов, рост мягких тканей, внутренних органов, а также разные метаболические нарушения [2].

Распространенность акромегалии достигает 40–70 случаев на 1 млн. По данным московского регистра больных акромегалией, на июль 2016 г. таковых насчитывалось 506, из них 138 (27%) мужчин и 368 (73%) женщин [3].

Течение акромегалии отягощается множественной коморбидностью. Особое место среди сочетанных состояний занимают нарушения углеводного обмена. Речь, в частности, идет о нарушении гликемии натощак, толерантности к глюкозе, сахарном диабете.

В настоящее время выделяют два вида факторов риска развития вторичного сахарного диабета при акромегалии:

- 1) общепопуляционные (возраст, женский пол, артериальная гипертензия, отягощенный анамнез по сахарному диабету 2 типа, нарушение липидного обмена и др.);
 - 2) специфические для акромегалии (длительность и активность заболевания, проводимое лечение) [4, 5].
- Основной этиологический фактор развития разных нарушений угле-



водного обмена – инсулинорезистентность.

Нарушения углеводного обмена подразделяются на три стадии:

- первая стадия (гиперинсулинемическая) – нормальная толерантность к глюкозе и тощачовая гиперинсулинемия с повышением секреции инсулина после введения глюкозы;
- вторая стадия (задержка инсулинового ответа) – нормальная или нарушенная толерантность к глюкозе;
- третья стадия – максимальная секреция инсулина в тощачовом состоянии и отсутствие постпрандиальной выработки инсулина.

Необходимо отметить, что на третьей стадии нарушений углеводного обмена нормализовать секрецию инсулина невозможно даже после лечения основного заболевания [5–7].

В связи со сказанным выше комплекс диагностических мероприятий должен быть направлен на выявление не только основного заболевания, но и сопутствующих [8]. Для оценки функции поджелудочной железы используют стандартные диагностические маркеры нарушений углеводного обмена: гликированный гемоглобин (HbA1c), гликемия натощак и в ходе перорального глюкозотолерантного теста, инсулин и С-пептид [9].

По данным ряда авторов, ремиссия акромегалии способствует нормализации углеводного обмена. Данный эффект особенно выражен у пациентов после хирургического лечения: снижение инсулинорезистентности и нормализация секреции инсулина. В то же время на фоне терапии аналогами соматостатина подавляется секреция инсулина и, как следствие, нарушается углеводный обмен [9, 10]. Согласно принятому в 2013 г. консенсусу по лечению акромегалии, терапия вторичного СД должна проводиться в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа. На сегодняшний день препаратом выбора при впервые выявленном вторичном сахарном диабете признан метформин. В отсутствие нормализации углеводного обмена на фоне его применения сахароснижающую терапию необходимо интенсифицировать [5, 11, 12].

Целью исследования стала оценка эффективности современных методов лечения акромегалии, а также состояния углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет) у пациентов с впервые выявленной акромегалией и после лечения основного и коморбидного заболеваний.

Материал и методы

В Рязанской области на базе эндокринологического отделения областной клинической больницы создан регистр больных акромегалией, в котором на данный момент времени числится 65 человек.

Первая группа – 26 больных акромегалией, которым проведено нейрохирургическое лечение – эндоназальная трансфеноидальная аденомэктомия. Из них пять (19,2%) мужчин и 21 (80,8%) женщина в возрасте $49,7 \pm 2,4$ года. Дебют заболевания пришелся на $42,54 \pm 2,7$ года. Базальный уровень СТГ – $15,7 \pm 1,2$ нг/мл, ИРФ-1 – $1215,4 \pm 205,2$ нг/мл. Вторая группа – 17 пациентов, которым проводилась первичная медикаментозная терапия. Из них трое (17,6%) мужчин и 14 (82,4%) женщин в возрасте $54 \pm 4,9$ года. Средний возраст дебюта заболевания – $49,4 \pm 4,7$ года. Базальный уровень СТГ – $16,1 \pm 2,4$ нг/мл, ИРФ-1 – $1305,0 \pm 211,3$ нг/мл. В качестве первичной медикаментозной терапии использовали аналоги соматостатина (Октреотид-депо, Октреотид-лонг в дозе 20–40 мг один раз в 28 дней) в виде монотерапии, а также в сочетании с агонистами рецепторов дофамина. Третья группа – 22 больных, которым проведена лучевая терапия. Из них трое (13,7%) мужчин и 19 (86,3%) женщин в возрасте $57,9 \pm 2,4$ года. Дебют заболевания наблюдался в $52,7 \pm 3,5$ года. Базальный уровень СТГ – $12,5 \pm 0,5$ нг/мл, ИРФ-1 – $1166,7 \pm 110,5$ нг/мл. У 16 (72,7%) больных в качестве первичного метода лечения проведена лучевая гамма-терапия, у шести (27,3%) из-за отсутствия ремиссии после трансфеноидальной аденомэктомии – стереотаксическая радиохirurgия с применением линейного ускорителя Novalis.

Уровни соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1 определяли с помощью иммуноферментного анализа сэндвичевого типа (Der Mediagnost ELISA E20) с двумя видами высокоспецифичных моноклональных антител.

Активность акромегалии оценивалась по критериям консенсуса-2013. Так, ремиссию акромегалии констатировали при уровне СТГ $\leq 2,5$ нг/мл и ИРФ-1, соответствующем половозрастной норме, неполную ремиссию – при нормальном уровне СТГ и повышенном уровне ИРФ-1, отсутствие ремиссии – при СТГ $\geq 2,5$ нг/мл и значениях ИРФ-1, превышающих половозрастную норму.

Нарушение углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак) и сахарный диабет устанавливали в соответствии с рекомендациями экспертов Всемирной организации здравоохранения.

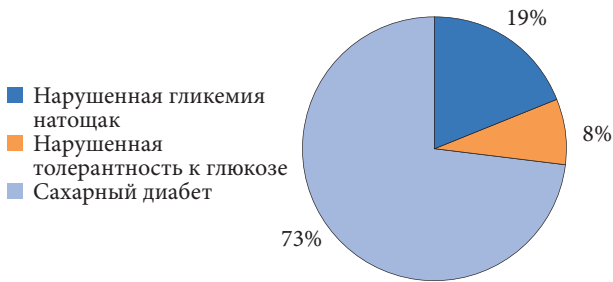
Состояние углеводного обмена у пациентов с впервые выявленной акромегалией оценивалось по уровню глюкозы в крови натощак и при проведении перорального глюкозотолерантного теста, а также HbA1c. Их определяли с помощью NicoCard Reader II методом боратного аффинного анализа.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программы Statistica 8.0.550 и Excel. Данные представлены в виде показателей описательной статистики расчета относительных величин ($M \pm m$), анализа произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона и U-критерия Манна – Уитни.

Результаты

Оценка гормонального спектра, проведенная в ноябре 2018 г. на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, свидетельствует, что в первой группе клинкогормональная ремиссия после трансфеноидальной аденомэктомии достигнута у десяти (38,4%) больных. В частности, нормализовался уровень СТГ ($1,2 \pm 0,2$ нг/мл) и ИРФ-1 ($198,4 \pm 12,2$ нг/мл). Неполная ремиссия достигнута у восьми (30,8%) больных.

Эндокринология



Структура нарушений углеводного обмена у больных с впервые выявленной акромегалией

Уровень СТГ составил $1,65 \pm 0,4$ нг/мл при повышенном уровне ИРФ-1 – $1004,1 \pm 23,8$ нг/мл. У восьми (30,8%) пациентов в связи с гормональной активностью заболевания продолжена вторичная медикаментозная терапия аналогами соматостатина в сочетании с каберголином.

Во второй группе полная клинико-гормональная ремиссия наблюдалась у трех (17,6%) больных (СТГ – $1,46 \pm 0,15$ нг/мл, ИРФ-1 – $205,0 \pm 21,7$ нг/мл), неполная – у двух (11,7%) (СТГ – $1,8 \pm 0,1$ нг/мл, ИРФ-1 – $382,8 \pm 7,0$ нг/мл). У 12 (70,7%) больных первичная медикаментозная терапия была продолжена с указанием на необходимость решения вопроса о дальнейшем методе лечения. В третьей группе полная ремиссия акромегалии достигнута у восьми (36,4%) пациентов, у шести из них – после стереотаксической радиохирургии (СТГ – $1,5 \pm 0,18$ нг/мл, ИРФ-1 – $152,8 \pm 15$ нг/мл). Неполная ремиссия отмечена у пяти (22,7%) (СТГ – $1,85 \pm 0,40$ нг/мл, ИРФ-1 – $825,0 \pm 31,3$ нг/мл). У девяти (40,9%) пациентов в отсутствие ремиссии продолжена вторичная медикаментозная терапия аналогами соматостатина в сочетании с каберголином. При анализе произвольных таблиц сопряженности с использованием хивадата Пирсона статистически значимые различия получены при сравнении результатов групп больных после проведенного хирургического и медикаментозного лечения ($p = 0,038$).

Нарушение углеводного обмена встречалось у 37 (56,9%) больных с впервые выявленной акромегалией. У большинства из них – сахарный диабет (рис.). На момент установления диагноза «акромегалия» двое пациентов находились на интенсифицированной инсулинотерапии,

17 – на пероральной сахароснижающей терапии. Среди данных больных хирургическое вмешательство выполнено у 16 (50%) пациентов. Лучевая терапия проведена у двух (5,4%). Первичную медикаментозную терапию аналогами соматостатина в виде моно- и комбинированной терапии с агонистами дофаминовых рецепторов получали 19 (44,6%) больных.

У пациентов с акромегалией и нарушением углеводного обмена помимо лечения основного заболевания проводилась постоянная интенсификация сахароснижающей терапии (согласно консенсусу по лечению сахарного диабета 2 типа).

У 62,5% больных, которым проведено хирургическое лечение, углеводный обмен нормализовался через шесть месяцев после операции (HbA1c – $5,9 \pm 0,4\%$). У 37,5% была продолжена сахароснижающая терапия, которая интенсифицировалась в случае превышения индивидуального целевого уровня HbA1c. Пациенты получали метформин в виде монотерапии, а также в сочетании с препаратами сульфонилмочевины, ингибиторами дипептидилпептидазы 4, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2. Согласно данным на 2018 г., индивидуальные целевых значений HbA1c достигли 87,5% больных акромегалией после проведенного оперативного вмешательства при постоянной интенсификации сахароснижающей терапии. У 12,5% больных уровень HbA1c составлял $6,9 \pm 0,7\%$. Коррекция терапии у этих пациентов была продолжена.

Среди получавших первичную медикаментозную терапию индивидуальных целевых значений HbA1c достигли 26,3%. У 73,7% пациентов (HbA1c – 8,3%) проводится интенсификация сахароснижающей терапии (пероральные сахароснижающие препараты, пероральные сахароснижающие препараты и инсулин, интенсифицированная инсулинотерапия). При сравнении результатов данных групп критическое значение U-критерия Манна – Уитни при заданной численности сравниваемых групп составило 92. Следовательно, различия уровня признака в сравниваемых группах статистически значимы ($p < 0,05$).

У пациентов, которым проведена лучевая терапия, достижение индивидуального целевого уровня HbA1c зафиксировано только в одном случае. Во втором случае пациент получал комбинированную сахароснижающую терапию. Интенсификация лечения у него продолжается.

Обсуждение результатов

Проведенная оценка гормонального спектра (СТГ, ИРФ-1) у больных акромегалией подтверждает эффективность транссфеноидальной аденомэктомии и целесообразность использования ее в качестве первой линии лечения (ремиссия достигнута в 38,4% случаев). Первичная медикаментозная и лучевая терапии могут применяться при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, а также в качестве предоперационной подготовки.

Согласно данным регистра больных акромегалией Рязанской области, у пациентов с акромегалией отмечается высокая частота встречаемости сахарного диабета. По данным ряда авторов, развитие указанной патологии обусловлено снижением чувствительности к инсулину, подавлением поступления глюкозы в периферические ткани, стимуляцией глюконеогенеза в печени в результате действия СТГ. Частота достижения индивидуальных целевых значений HbA1c была значительно выше в группе пациентов, которым проведено оперативное лечение (87,5%). В группе пациентов, получавших первичную медикаментозную терапию, индивидуальных целевых уровней HbA1c достигли лишь 26,3%, что согласуется с данными литературы [5, 7].

Выводы

Транссфеноидальная аденомэктомия может стать первой линией лечения акромегалии в силу высокой эффективности. При этом первичная медикаментозная и лучевая терапии могут быть использованы при отказе пациента от оперативного вмешательства, при наличии противопоказаний к такому и в качестве предоперационной подготовки.

Пациенты, которым проведено оперативное вмешательство, достигают индивидуальных целевых



значений HbA1 статистически значимо чаще (87,5%). В отсутствие достижения целевых показателей углеводного обмена необходимо интенсифицировать сахароснижающую терапию. 🌐

Источник финансирования
Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (внутривузовский грант, договор № 2/18 от 24.01.2018).

Конфликт интересов
Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // Проблемы эндокринологии. 2013. Т. 59. № 6. С. 4–18.
2. Katznelson L., Atkinson J.L., Cook D.M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update // Endocr. Pract. 2011. Vol. 17. Suppl. 4. P. 1–44.
3. Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин В.С. Московский регистр больных акромегалией: отдаленные результаты наблюдения // Фарматека. 2016. № 16. С. 62–66.
4. Древалъ А.В., Триголосова И.В., Виноградова А.В. и др. Нарушения углеводного обмена при акромегалии: пособие для врачей. М., 2012.
5. Триголосова И.В., Виноградова А.В., Круглякова М.В. Сахарный диабет при нейроэндокринных заболеваниях // Альманах клинической медицины. 2014. № 32. С. 89–96.
6. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management // Endocr. Rev. 2004. Vol. 25. № 1. P. 102–152.
7. Древалъ А.В., Триголосова И.В., Виноградова А.В. Механизмы нарушений углеводного обмена при акромегалии в зависимости от лечения // Проблемы эндокринологии. 2015. Т. 61. № 1. С. 23–30.
8. Urbani C., Sardella C., Calevro A. et al. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism // Eur. J. Endocrinol. 2013. Vol. 169. № 1. P. 99–108.
9. Kreze A., Kreze-Spirova E., Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly // Braz. J. Med. Biol. Res. 2001. Vol. 34. № 11. P. 1429–1433.
10. Melmed S., Colao A., Barkan A. et al. Guidelines for acromegaly management: an update // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 5. P. 1509–1517.
11. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Марова Е.И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: пособие для врачей. Тверь: Триада, 2003.
12. Жулидова А.Ю., Дубинина И.И. Акромегалия и коморбидные состояния. Новые возможности диагностики и лечения // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26. № 1. С. 117–132.

The Effectiveness of Treatment of Acromegaly and Comorbid Pathology

A. Yu. Zhulidova, I.I. Dubinina, A. Yu. Filimonova, A.A. Nikiforov

Ryazan State Medical University

Contact person: Anna Yuryevna Zhulidova, anya.zhulidova@yandex.ru

The Purpose of the Study: to evaluate the effectiveness of modern methods of treatment of acromegaly and carbohydrate metabolism in the first identified acromegaly and after treatment of the main and comorbid diseases.

Material and Methods. A register of patients with acromegaly consists of 65 people. There were made the analysis of the hormonal spectrum (STG, IRF-1) and disorders of carbohydrate metabolism after three methods of treatment – transsphenoidal adenomectomy, drug therapy, radiation therapy.

Results. After surgical treatment, clinical and hormonal remission was achieved in 38.4% of patients with normalization of STG (1.2 ± 0.2 ng/ml) and IRF-1 (198.4 ± 12.2 ng/ml). In the group of patients receiving primary medical therapy complete clinical and hormonal remission was achieved in 3 (17.6%) of patients with acromegaly – GH of 1.46 ± 0.15 ng/ml, IGF-1 205.0 ± 21.7 ng/ml. Partial remission – 2 (11,7%) patients with the level of STG 1.8 ± 0.1 ng/ml, IGF-1 $382,8 \pm 7$ ng/ml. After the left therapy, complete remission of acromegaly was achieved in 8 (36.4%) patients, 6 of them – after stereotactic radiosurgery (STG 1.50 ± 0.18 ng/ml, IRF-1 152.8 ± 15.0 ng/ml). Violation of carbohydrate metabolism was revealed in 37 (56.9%) patients with newly diagnosed acromegaly. In 7 (18.9%) revealed impaired fasting glycemia, 3 (8.1%) – impaired glucose tolerance, 27 (73.0%) – diabetes.

In addition to the treatment of the underlying disease, all patients with impaired carbohydrate metabolism underwent continuous intensification of hypoglycemic therapy. As of 2018 achievement of individual target values of glycated hemoglobin is statistically higher in the group of patients who underwent transsphenoidal adenomectomy.

Conclusions. The analysis confirms the effectiveness of transsphenoidal adenomectomy in the treatment of acromegaly as a first-line method. The achievement of individual HbA1c targets is statistically significantly higher in the group of patients who underwent surgery treatment (87.5%).

Key words: acromegaly, comorbid pathology, diabetes mellitus

Эндокринология



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

Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Коррекция дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома как ключевой фактор улучшения прогноза. Роль ингибиторов PCSK9

А.М. Мкртумян

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

Пациенты с сахарным диабетом, перенесшие острый коронарный синдром, имеют экстремально высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий, сохраняющийся несмотря на применение современной прогноз-модифицирующей терапии, в том числе максимально переносимых доз статинов. Результаты клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность ингибиторов PCSK9 в отношении снижения и поддержания целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией при их назначении в дополнение к максимально переносимым дозам статинов. Анализ результатов исследования ODYSSEY OUTCOMES показал, что терапия ингибитором PCSK9 алирокумабом у пациентов с сахарным диабетом, перенесших острый коронарный синдром, ассоциировалась со снижением относительного и абсолютного рисков развития больших сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть от ишемической болезни сердца или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации (ОР 0,84, 95% ДИ 0,74–0,97, абсолютное снижение риска – 2,3). Длительная терапия алирокумабом (медиана – 2,8 года) не влияла негативно на гликемический профиль как у пациентов с сахарным диабетом, так и у пациентов без диабета и не приводила к увеличению частоты впервые выявленного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, гиперхолестеринемия, алирокумаб, ингибиторы PCSK9, липидоснижающая терапия

меньше, чем у пациентов без диабета [2]. Анализ причин смерти 1099 пациентов с СД, участвовавших в международном исследовании сосудистых заболеваний при диабете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), показал, что ССЗ – наиболее распространенная причина смерти больных СД. При СД 1 типа на их долю в структуре смертности приходится 44%, при СД 2 типа – 52% [3]. Эти данные были неоднократно подтверждены результатами других исследований. Метаанализ результатов 102 проспективных исследований, включавших 698 782 пациентов, у которых регистрировали сердечно-сосудистые события, продемонстрировал, что у пациентов с СД 2 типа в два-четыре раза повышен риск ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта и в 1,5–3,6 раза – сердечно-сосудистой смерти [4]. Поэтому длительное время СД рассматривали как эквивалент ССЗ в отношении риска сердечно-сосудистых событий [5]. Так, согласно результатам финского семилетнего популяционного исследования, частота инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с СД 2 типа статистически значимо не отличалась от таковой у пациентов без диабета, но с ИМ в анамнезе – 20,2 против 18,8%. При этом частота ИМ у пациентов с СД 2 типа и ранее перенесенным ИМ за семь лет наблюдения достигла 45,0% [6].

Введение

Взаимосвязь между сахарным диабетом (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) была продемонстрирована уже в Фрамингемском исследовании – по данным 20-летнего наблюдения, риск последних у пациентов

с СД был в два-три раза выше, чем у пациентов без диабета [1]. К. Gu и соавт. (1998) установили, что медиана продолжительности жизни у пациентов с диабетом в возрасте от 55 до 64 лет, а также у пациентов в возрасте от 65 до 74 лет на восемь и четыре года (соответственно)



В настоящее время считается, что при оценке риска развития ССЗ у пациентов с диабетом необходимо учитывать значительную гетерогенность этой группы больных и наличие других неблагоприятных факторов [7, 8]. Наличие последних существенно увеличивает сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД по сравнению с пациентами без диабета [7]. Основные факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа ($n = 3055$) изучали в исследовании UKPDS. Длительное наблюдение (медиана – 7,9 года) показало, что наибольшее влияние на развитие ИБС оказывало повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышение систолического артериального давления, гипергликемия и курение [9]. Согласно российским и европейским рекомендациям по коррекции дислипидемии, большинство пациентов с СД без дополнительных неблагоприятных факторов относятся к группе высокого риска развития ССЗ, а при наличии признаков поражения органов-мишеней, например почек (протеинурия), или как минимум одного из факторов риска, например курения, артериальной гипертензии или дислипидемии, – к группе очень высокого риска [10, 11]. В случае верифицированного ССЗ – в анамнезе ИБС, ИМ, острый коронарный синдром (ОКС), ишемический инсульт или атеросклеротическое поражение периферических артерий – пациенты также попадают под категорию очень высокого риска [10, 11]. В то же время, согласно американским рекомендациям по коррекции дислипидемии, пациентов с СД и ССЗ следует относить к группе экстремально высокого риска [12]. У пациентов, перенесших ОКС и имеющих СД, более высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами без СД. По данным шведского национального регистра, у 97 254 пациентов, госпитали-

зированных с ИМ с июля 2006 г. по июнь 2011 г. и выписанных из клиники, частота встречаемости СД составила 23,2%. При этом СД ассоциировался с увеличением кумулятивного риска повторного ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти в течение года (отношение рисков (ОР) 1,37 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,34–1,40, $p < 0,001$) [13]. Ключевым фактором снижения сердечно-сосудистого риска у таких пациентов является липидоснижающая терапия. Так, всем пациентам с СД и ССЗ помимо изменения образа жизни рекомендована высокоинтенсивная терапия статинами, а при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП (1,8 ммоль/л и ниже) – дополнительная липидоснижающая терапия, включающая эзетимиб или ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) [14]. Согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена VI пересмотра, у пациентов, относящихся к группе очень высокого риска развития ССЗ, включая пациентов с СД 2 типа и ССЗ, а также пациентов с СД 2 типа старше 40 лет без ССЗ, но при наличии других неблагоприятных факторов риска или признаков поражения органов-мишеней, целевой уровень ХС ЛПНП должен составлять менее 1,5 ммоль/л [11]. В рекомендациях, разработанных экспертами Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов, для пациентов с СД и ССЗ (группа экстремально высокого риска) установлены еще более низкие целевые значения ХС ЛПНП – менее 55 мг/дл (примерно 1,4 ммоль/л) [12]. Результаты последних исследований свидетельствуют, что у пациентов с СД, перенесших ОКС, более интенсивная липидоснижающая терапия (применение высоких доз статинов в комбинации с эзетимибом) ассоциировалась с большим снижением риска повторных сердечно-сосудистых событий, чем у пациентов без СД. В исследова-

нии IMPROVE-IT из 18 144 пациентов с ОКС 27% был поставлен диагноз СД. За семь лет наблюдения вероятность достижения событий комбинированной первичной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт, нестабильная стенокардия (НС), потребовавшая госпитализации или коронарной реваскуляризации, у пациентов с СД составила 45,51% на фоне терапии симвастатином в дозе 40 мг/сут, в то время как у пациентов без диабета – 30,84%. Назначение более интенсивной липидоснижающей терапии (симвастатин 40 мг/сут в комбинации с эзетимибом 10 мг/сут) привело к снижению кумулятивной частоты событий у пациентов с СД до 40,04% (ОР 0,86 (95% ДИ 0,78–0,94), $p = 0,02$), у пациентов без СД – до 30,16% [15].

В реальной клинической практике очень мало пациентов достигают целевых значений липидов. По данным наблюдательного исследования EUROASPIRE, только у 37% пациентов с СД, перенесших ОКС, ХС ЛПНП достигал целевых значений – менее 1,8 ммоль/л [16]. Поэтому у пациентов, не достигающих целевого уровня ХС ЛПНП на фоне высокоинтенсивной терапии статинами, должна быть рассмотрена возможность назначения дополнительной липидоснижающей терапии [14].

В настоящее время доступно несколько групп препаратов, которые могут применяться в комбинации со статинами для усиления гиполлипидемического эффекта при недостижении целевых значений ХС ЛПНП, а также в случае непереносимости статинов. К таковым следует отнести ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб), секвестранты желчных кислот, никотиновую кислоту (ниацин), фибраты, а также моноклональные антитела к PCSK9 [17]. Необходимо отметить, что доказательства улучшения прогноза у пациентов с СД и ССЗ до недавнего времени были доступны только для эзетимиба [15]. Результаты клинических исследований ниацина

Эндокринология



и фенофибрата не подтвердили значимого снижения частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД, хотя и позволили выдвинуть предположение о некотором положительном влиянии фенофибрата у пациентов с очень высоким уровнем триглицеридов (ТГ) [18–21]. В то же время недавно опубликованные результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES продемонстрировали уменьшение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии одним из ингибиторов PCSK9 алирокумабом в сочетании со статинами у пациентов, перенесших ОКС за 1–12 месяцев до рандомизации [22].

Механизм действия и эффекты

Влияние PCSK9 на концентрацию ХС ЛПНП обусловлено его способностью связываться с рецепторами ЛПНП и вызывать их деградацию.

Рецепторы ЛПНП выводят из системного кровотока циркулирующие ЛПНП. На поверхности гепатоцитов ЛПНП связываются со своими рецепторами и образуют комплекс, который поглощается клеткой. После этого рецептор ЛПНП возвращается на поверхность клетки. Данный процесс может повторяться до 150 раз [23]. Уменьшение количества рецепторов ЛПНП вследствие их связывания с PCSK9 приводит к повышению концентрации ХС ЛПНП в крови [24].

Открытие данного механизма определило разработку новой группы лекарственных средств – ингибиторов PCSK9.

В Российской Федерации доступно два лекарственных препарата ингибиторов PCSK9 – алирокумаб и эволокумаб.

Алирокумаб был зарегистрирован в 2017 г. под торговым наименованием Пралуэнт. Препарат выпускается в виде раствора для подкожного введения в дозах 75 и 150 мг/мл.

Алирокумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1), мишенью которого является PCSK9. Алирокумаб ингибирует связывание

циркулирующей в крови PCSK9 с рецепторами ЛПНП, что приводит к увеличению количества этих рецепторов и активному выведению циркулирующих ЛПНП из системного кровотока [25].

При проведении генетических исследований М. Abifadel и соавт. (2003) обнаружили мутации в гене PCSK9, приводящие к повышению функции фермента и развитию гиперхолестеринемии, наследуемой по аутосомно-доминантному типу [26]. Указанные мутации ассоциировались с высоким уровнем ХС ЛПНП и повышенным риском развития ССЗ [27, 28]. Позже были выявлены другие мутации этого гена, которые обуславливали снижение функциональной активности PCSK9, низкий уровень ХС ЛПНП и риск развития ССЗ [29–31]. Выраженное снижение активности PCSK9 у здоровых субъектов с такими мутациями сопровождалось снижением концентрации ХС ЛПНП до 14 мг/дл (0,36 ммоль/л) без каких-либо видимых негативных последствий для здоровья [30, 32].

Рецепторы ЛПНП также связывают богатые ТГ ремнантные липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеины промежуточной плотности (ЛППП). Поэтому при терапии ингибиторами PCSK9 наблюдается также снижение концентрации этих ремнантных липопротеинов. Доказательством служит уменьшение аполипопротеина В, холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС ЛПнеВП) и ТГ [33]. Кроме того, отмечается снижение уровня липопротеина (а), несмотря на то что рецепторы ЛПНП обладают низким сродством к нему. Точный механизм данного эффекта пока не установлен [25].

Рассмотренные выше эффекты представляются очень важными для пациентов с СД 2 типа, пациентов с СД 1 типа и недостаточным контролем гликемии, у которых развивается дислипидемия, характеризующаяся снижением печеночного клиренса богатых ТГ липопротеинов, увеличением синтеза ЛПОНП в печени и образова-

нием хиломикрон в кишечнике [34]. При этом типе дислипидемии, так называемой диабетической или смешанной дислипидемии, увеличивается концентрация ХС ЛПнеВП, ТГ и мелких плотных частиц ХС ЛПНП [34, 35].

Эффективность алирокумаба изучали в серии плацебоконтролируемых и эзетимибконтролируемых исследований как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной липидоснижающей терапии. Их участниками были пациенты с дислипидемией, включая семейную гиперхолестеринемию, пациенты с умеренным, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, а также пациенты с непереносимостью статинов [36–47]. Выраженный гипоплипидемический эффект развивался в течение 15 дней после первого введения алирокумаба, достигая максимума к четвертой неделе. При этом он сохранялся на протяжении всего периода лечения. Совокупный анализ результатов десяти рандомизированных клинических исследований фазы III ODYSSEY свидетельствует, что через 24 недели после начала терапии у пациентов с дислипидемией, получавших алирокумаб в дополнение к высокоинтенсивной терапии статинами или в виде монотерапии, уровень ХС ЛПНП и аполипопротеина В был ниже, чем в группах, получавших эзетимиб или плацебо в дополнение к высокоинтенсивной терапии статинами или в виде монотерапии ($p < 0,0001$) [45]. При этом достигнутый эффект сохранялся в течение всего периода лечения (до 78 недель по результатам исследования ODYSSEY LONG TERM) [47]. Через 24 недели терапии алирокумабом более 70% пациентов достигли целевых значений ХС ЛПНП и аполипопротеина В ($p \leq 0,0001$ по сравнению с контрольной группой) [45].

Субанализ подгрупп пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях фазы III, показал, что эффекты алирокумаба в отношении снижения ХС ЛПНП у пациентов с СД и без такового практически не разли-



чались [48–50]. Аналогичные результаты получены и в отношении пациентов с предиабетом [51].

Согласно результатам недавно опубликованного совокупного анализа по подгруппам пациентов с СД и ССЗ, принимавших участие в девяти клинических исследованиях алирокумаба, через 24 недели терапии алирокумабом и статинами уровень ХС ЛПНП снизился на 61,5% (алирокумаб 150 мг) и 48,7% (алирокумаб 75 мг с возможностью повышения до 150 мг) соответственно. При этом прием эзетимиба и статинов приводил к снижению ХС ЛПНП только на 20,6%. На фоне терапии алирокумабом у пациентов с СД и ССЗ также наблюдалось статистически значимое снижение ХС ЛПнеВП, аполипротеина В и липопротеина (а) [49].

Два исследования алирокумаба – ODYSSEY DM-INSULIN и DM-DYSLIPIDEMIA проводили с участием пациентов с СД. Основной целью исследования ODYSSEY DM-INSULIN была оценка эффективности и безопасности одновременной терапии двумя биологическими препаратами у пациентов с СД 1 и 2 типов, гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском. В частности, в него были включены 76 пациентов с СД 1 типа и 441 пациент с СД 2 типа. Все они получали инсулин и, несмотря на стабильную терапию максимально переносимыми дозами статинов, имели уровень ХС ЛПНП при включении в исследование ≥ 70 мг/дл (1,8 ммоль/л). Кроме того, у пациентов отмечался как минимум один дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска или ССЗ. Пациенты были рандомизированы на две группы терапии: алирокумабом в дозе 75 мг один раз в две недели с возможностью увеличения дозы до 150 мг или плацебо. Длительность терапии составляла 24 недели. На фоне лечения алирокумабом концентрация ХС ЛПНП у пациентов с СД 2 типа снизилась на $49,0 \pm 2,7\%$, у пациентов с СД 1 типа – на $47,8 \pm 6,5\%$ по сравнению с получавшими плацебо ($p < 0,0001$ для

обеих групп). Наблюдалось также статистически значимое снижение уровней ХС ЛПнеВП, аполипротеина В и липопротеина (а). В конце исследования 76,4 и 70,2% пациентов с СД 2 и 1 типов соответственно достигли целевых значений ХС ЛПНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л). На протяжении всего исследования уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы плазмы натощак (ГПН) оставались неизменными. Частота нежелательных реакций была одинаковой у получавших алирокумаб и плацебо [52]. В исследовании ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA сравнивали эффективность и безопасность алирокумаба и традиционной липидоснижающей терапии (эзетимиба, фенофибрат, омега-3 ненасыщенных жирных кислот, никотиновой кислоты) при их добавлении к статинам в максимально переносимых дозах. В исследовании приняли участие 413 пациентов с СД 2 типа и дислипидемией смешанного типа, имеющих исходные показатели ХС ЛПнеВП $\geq 2,59$ ммоль/л и ТГ $\geq 1,70$ ммоль/л, но $< 5,65$ ммоль/л. Первичным параметром оценки стал уровень ХС ЛПнеВП. Через 24 недели терапии у пациентов, получавших алирокумаб, уровень ХС ЛПнеВП был на 32,5% ниже, чем у пациентов, получавших стандартную терапию ($p < 0,0001$). Дизайн исследования предусматривал повышение дозы алирокумаба с 75 до 150 мг при сохранении уровня ХС ЛПнеВП $\geq 2,59$ ммоль/л через восемь недель лечения. Необходимо отметить, что через 24 недели 63,3% пациентов в группе алирокумаба продолжили получать препарат в дозе 75 мг один раз в две недели. В группе алирокумаба по сравнению с получавшими традиционную липидоснижающую терапию также статистически значимо снизились концентрации ХС ЛПНП – на 24,6%, аполипротеина В – на 32,3%, общего ХС – на 24,6%. Частота нежелательных явлений между группами не различалась. В ходе исследования не было зарегистрировано каких-либо эффектов в отношении уровня HbA1c

или изменения гипогликемической терапии [53].

Несмотря на доказательства эффективности алирокумаба при дислипидемии, до настоящего времени было недостаточно данных о его влиянии на долгосрочный прогноз, что особенно важно для пациентов с СД и высоким сердечно-сосудистым риском.

Вторичный анализ результатов исследования ODYSSEY LOGN TERM, в котором принимали участие пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе 34% пациентов с СД, позволил предположить, что препарат способен улучшать прогноз у данной категории пациентов. Так, в группе алирокумаба кумулятивная частота больших сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardio-vascular Events – MACE), в частности смерти от ИБС, нефатального ИМ или нефатального ишемического инсульта, НС, потребовавшей госпитализации, была ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,52 (95% ДИ 0,31–0,90), $p = 0,02$) [47].

Обзор исследования ODYSSEY OUTCOMES

Исследование ODYSSEY OUTCOMES проводили с целью изучить влияние длительной терапии алирокумабом на частоту возникновения больших сердечно-сосудистых событий (ИМ, ишемического инсульта, смерти от ИБС, НС, потребовавшей госпитализации) у пациентов после перенесенного ОКС. Вторичными целями исследования стали оценка безопасности и переносимости алирокумаба, его влияния на уровни липидов, выработку антител к алирокумабу. В исследовании приняли участие 18 924 пациента 40 лет и старше, перенесших ОКС (ИМ с подъемом ST, ИМ без подъема ST или нестабильная стенокардия) в течение последнего года, но не менее одного месяца до рандомизации.

До назначения алирокумаба или плацебо пациенты начинали получать высокоинтенсивную терапию статинами (аторвастатин в дозе 40/80 мг, или розувастатин в дозе

эндокринология



20/40 мг, или один из этих препаратов в максимально переносимой дозе).

Дизайн исследования допускал добавление к терапии нестатиновых липидоснижающих препаратов.

В исследование включали только тех пациентов, у которых, несмотря на интенсивную терапию статинами, уровень липидов превышал целевые значения. Обязательным для включения было соответствие по меньшей мере одному из следующих критериев: ХС ЛПНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,81$ ммоль/л), или аполипопротеин В ≥ 80 мг/дл ($\geq 0,8$ г/л), или ХС ЛПнеВП ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,59$ ммоль/л).

Пациенты в двойном слепом режиме получали алирокумаб или плацебо каждые две недели в дополнение к статинам на протяжении всего периода лечения.

Алирокумаб вводили подкожно, начальная доза составляла 75 мг. В дальнейшем, в зависимости от достижения и поддержания целевого уровня ХС ЛПНП 0,65–1,3 ммоль/л, было предусмотрено заслепленное титрование дозы до 150 мг, а при достижении нижней границы целевых значений – снижение дозы или перевод пациента на плацебо. Медиана длительности лечения составила 2,8 года. У 44% пациентов терапия алирокумабом продолжалась более трех лет.

Преждевременно лечение прекратили 14,2% пациентов в группе алирокумаба и 15,8% в группе

плацебо, 7,7% пациентов были переведены с алирокумаба на плацебо (два последующих значения ХС ЛПНП $< 0,39$ ммоль/л). На фоне терапии алирокумабом уровень ХС ЛПНП уменьшился на 62,7% через четыре месяца, на 61,0% через 12 месяцев и на 54,7% через 48 месяцев (по сравнению с применением плацебо). Крупные сердечно-сосудистые события были зарегистрированы у 9,5% пациентов в группе алирокумаба и 11,1% пациентов в группе плацебо. За весь период наблюдения снижение относительного риска наступления событий комбинированной первичной конечной точки, рассчитанное на основании кумулятивной частоты, на фоне терапии алирокумабом составило 15% (ОР 0,85 (95% ДИ 0,78–0,93), $p < 0,001$). Общая смертность была ниже в группе алирокумаба – 3,5 против 4,1% в группе плацебо (ОР 0,85 (95% ДИ 0,73–0,98), $p = 0,03$) [54]. Преимущество алирокумаба было наиболее выраженным у пациентов с исходным уровнем ХС ЛПНП более 2,6 ммоль/л. В этой группе в отличие от группы плацебо наблюдалось снижение относительного риска больших сердечно-сосудистых событий на 24% (снижение абсолютного риска на 3,4%), а риска смерти от любых причин – на 29% (снижение абсолютного риска на 1,7%). Частота нежелательных реакций была сопоставимой в обеих группах, за исключением

реакций в месте инъекции. Последние чаще отмечались при введении алирокумаба – 3,8 против 2,1% [22].

Субанализ данных исследования ODYSSEY OUTCOMES

Из 18 924 пациентов, включенных в исследование ODYSSEY OUTCOMES, более чем у 60% наблюдались нарушения углеводного обмена: 5444 (28,8%) пациента с СД и 8246 (43,6%) – с предиабетом (табл.).

Диагноз СД 1 или 2 типа подтверждали на основании данных анамнеза, получения терапии гипогликемическими препаратами и лабораторных параметров (HbA1c $\geq 6,5\%$, два последовательных значения ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л). Предиабет устанавливали исходя из значений HbA1c $\geq 5,7$ и $< 6,5\%$ или двух последовательных значений ГПН $> 5,6$ ммоль/л, но не более 7,0 ммоль/л. Диагноз «впервые выявленный сахарный диабет» устанавливали на основании одного или более критериев: как минимум два измерения HbA1c $\geq 6,5\%$, как минимум два измерения ГПН ≥ 7 ммоль/л, зарегистрированные нежелательные явления, указывающие на впервые выявленный СД 1 или 2 типа, начало терапии противодиабетическими препаратами после подтверждения диагноза СД заслепленной панелью экспертов.

При рандомизации группы алирокумаба и плацебо были сбалансированы по характеристикам внутри каждой страны, выделенной в зависимости от гликемического статуса (нормогликемия, предиабет, СД). Медиана HbA1c у пациентов с СД составляла 7,0% (межквартильный размах 6,5–8,2%), с предиабетом – 5,9% (5,7–6,0%) и с нормогликемией – 5,4% (5,3–5,5%). Пациенты с нарушениями углеводного обмена были более старшего возраста (медиана – 59 лет) по сравнению с лицами с нормогликемией (медиана – 56 лет). Эта группа отличалась большей долей женщин и немного большим индексом массы тела (ИМТ). Исходные значения показателей

Исходная характеристика пациентов в зависимости от статуса углеводного обмена

Параметр	Нормогликемия (n = 5234)	Предиабет (n = 8246)	Сахарный диабет (n = 5444)
Возраст, лет (Q1, Q3)	56 (50, 63)	59 (52, 65)	59 (53, 66)
Женский пол, %	20,6	23,6	31,9
ИМТ, кг/м ² (Q1, Q3)	27 (25, 30)	28 (25, 31)	29 (26, 33)
ИМбпST/ИМпST/НС, %	47,4/36,8/15,8	47,6/36,1/16,3	51,1/30,3/18,6
ХС ЛПНП, мг/дл (Q1, Q3)	86 (74, 104)	88 (74, 104)	85 (71, 104)
ХС ЛПнеВП, мг/дл (Q1, Q3)	112 (97, 134)	115 (100, 136)	117 (101, 140)
ХС ЛПВП, мг/дл (Q1, Q3)	44 (38, 52)	43 (37, 51)	41 (35, 48)
ТГ, мг/дл (Q1, Q3)	117 (87, 164)	127 (93, 177)	147 (106, 205)
HbA1c, % (Q1, Q3)	5,4 (5,3, 5,5)	5,9 (5,7, 6,0)	7,0 (6,5, 8,2)
ГПН, мг/дл (Q1, Q3)	93,7 (88,3, 99,1)	100,9 (93,7, 108,1)	133,3 (111,7, 169,4)

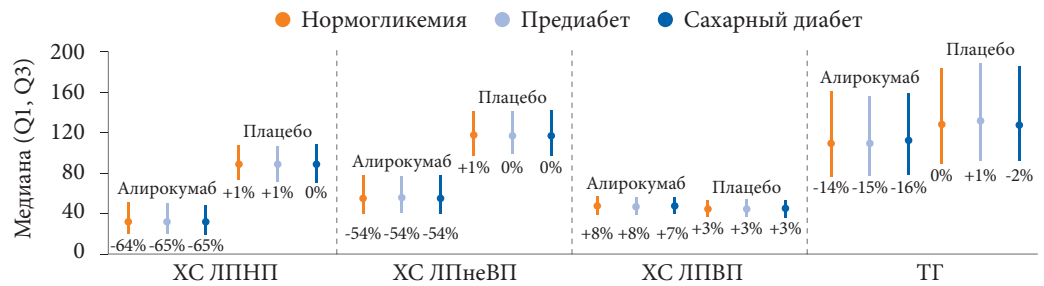
Примечание. ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.



липидного обмена представлены в таблице.

На фоне терапии алирокумабом динамика показателей липидного профиля у пациентов с СД и предиабетом не отличалась от пациентов с нормогликемией. Через 16 недель от начала лечения у получавших алирокумаб наблюдалось выраженное снижение ХС ЛПНП на 64–65%, уменьшение ХС ЛПнеВП на 54%, ТГ на 14–16% и незначительное повышение ХС ЛПВП на 7–8% (рис. 1).

Несмотря на продолжавшуюся высокоинтенсивную терапию статинами и другими препаратами, влияющими на прогноз, больные СД имели более высокий сердечно-сосудистый риск. В группе плацебо кумулятивная частота больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД достигала 16,4%, в то время как у пациентов с предиабетом и нормогликемией – 9,2 и 8,5% соответственно ($p < 0,0001$). Частота отдельных компонентов первичной конечной точки – смерти от ИБС, нефатального ИМ и инсульта у пациентов с СД практически в два раза превышала таковую у лиц с нормогликемией или предиабетом (рис. 2). Терапия алирокумабом у пациентов с СД сопровождалась снижением относительного и абсолютного риска достижения комбинированной первичной конечной точки (ОР 0,84 (95% ДИ 0,74–0,97), абсолютное снижение



Примечание. В процентах указаны медианы изменения липидных параметров по сравнению с исходными.

Рис. 1. Динамика показателей липидного обмена через 16 недель от начала лечения

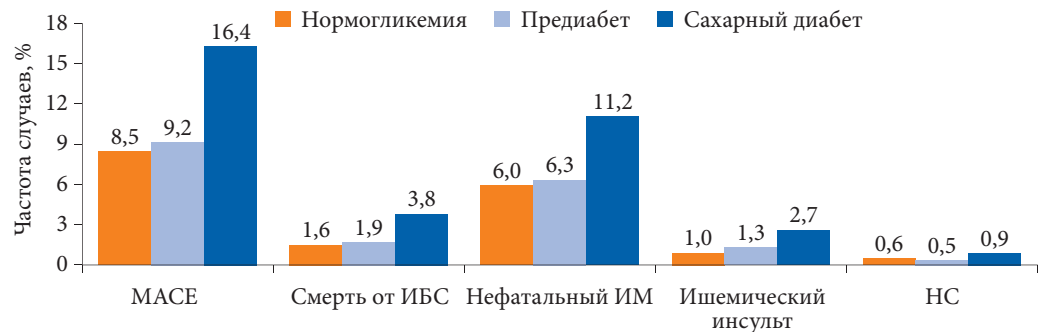


Рис. 2. Частота событий у лиц с нормогликемией, предиабетом и сахарным диабетом

риска на 2,3%). Необходимо подчеркнуть, что сокращение относительного риска в данной группе не отличалось от групп без СД. В то же время в отношении уменьшения абсолютного риска больших сердечно-сосудистых событий группа СД превосходила группу без диабета (рис. 3). Терапия алирокумабом не оказывала значимого влияния на ГПН, однако у пациентов без СД, то есть с нормогликемией или пре-

диабетом, отмечался более низкий средний уровень HbA1c по сравнению с получавшими плацебо ($p = 0,0008$) (рис. 4). Ухудшение течения СД или развитие его осложнений было зарегистрировано у 18,8% пациентов в группе алирокумаба и 21,2% в группе плацебо. Частота впервые выявленного СД статистически значимо не различалась между группами алирокумаба и плацебо и составила 9,6 и 10,1% соответственно [55].

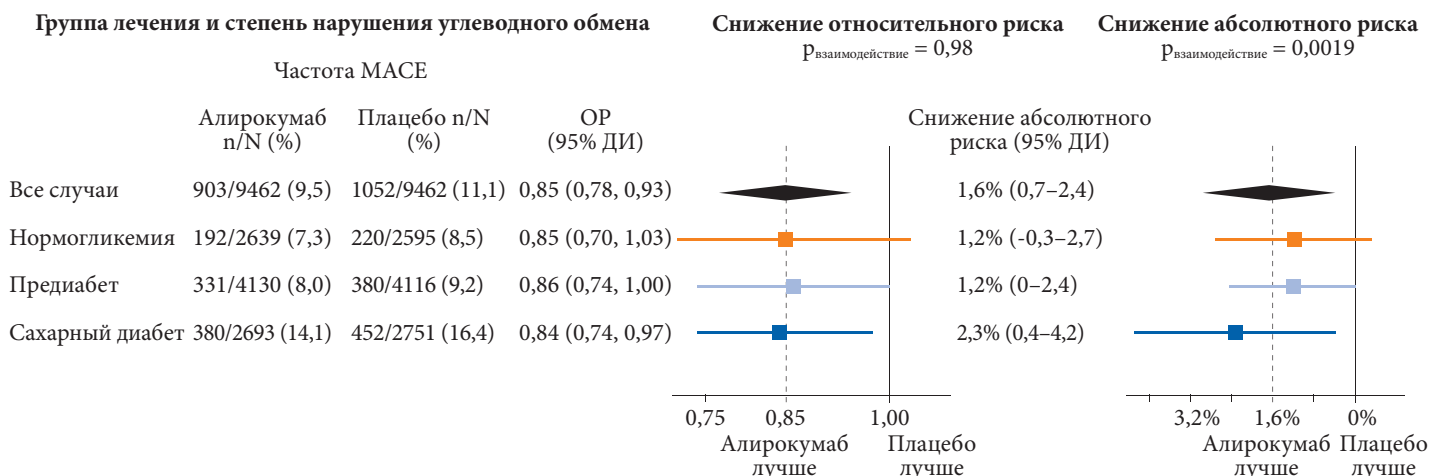


Рис. 3. Снижение абсолютного и относительного риска больших сердечно-сосудистых событий на фоне терапии алирокумабом в зависимости от степени нарушения углеводного обмена

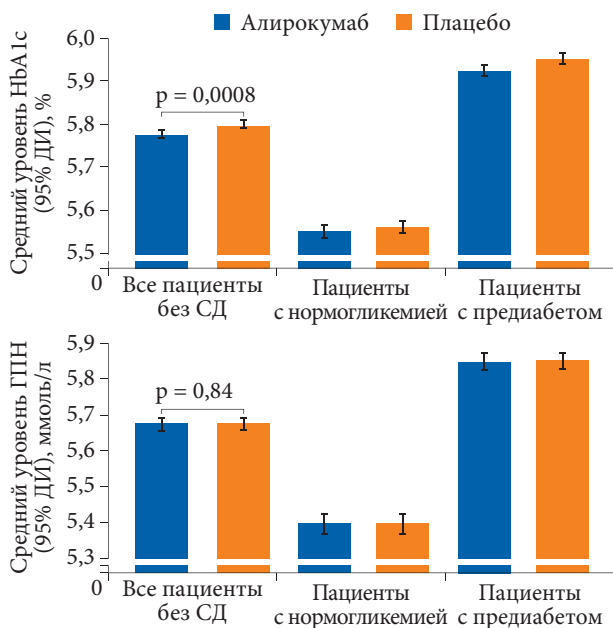


Рис. 4. Значения HbA1c и ГПН на фоне терапии алирокумабом или плацебо у пациентов без диабета

Данные о безопасности

В исследовании ODYSSEY OUTCOMES пациенты хорошо переносили длительную терапию алирокумабом. В ходе исследования не было выявлено различий по частоте развития нежелательных реакций между группами алирокумаба и плацебо, за исключением реакции в месте введения препарата, которая в большинстве случаев носила легкий характер и разрешалась самостоятельно.

Среди наиболее частых отклонений лабораторных показателей – повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы и общего билирубина. Однако эти изменения регистрировали с одинаковой частотой в обеих группах. У 0,7% пациентов в группе алирокумаба и 0,4% пациентов в группе плацебо была выявлена положительная реакция на антитела к алирокумабу, нейтрализующие антитела отмечались у 0,5% и менее 0,1% пациентов соответственно [22].

По данным совокупного анализа безопасности 14 исследований, общая частота нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений, а также преждевремен-

ного прекращения лечения вследствие развития нежелательных явлений, связанных с приемом алирокумаба, не отличалась от таковой при использовании плацебо или эзетимиба. Алирокумаб ассоциировался с более высокой частотой развития реакций в месте введения препарата (7,4 по сравнению с 5,3% в группе плацебо и 3,1 по сравнению с 2,3% в группе эзетимиба) и кожного зуда (1,3 по сравнению с 0,4% в группе плацебо и 0,9 по сравнению с 0,5% в группе эзетимиба). Частота побочных эффектов со стороны опорно-двигательного аппарата, нервной системы, офтальмологических, нейрокогнитивных нарушений, изменений со стороны печени или связанных с СД и его осложнениями была одинаковой в группах алирокумаба, эзетимиба и плацебо [56].

Субанализ по подгруппам пациентов с СД, принимавших участие в исследованиях алирокумаба, не выявил значимых различий в профиле безопасности препарата (по сравнению с пациентами без СД) [48, 50, 57]. В исследовании ODYSSEY DM-INSULIN у больных СД 1 и 2 типов с высоким сердечно-сосудистым риском и получавших инсулин, а также в исследовании ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA у пациентов с СД 2 типа и смешанной дислипидемией алирокумаб не увеличивал общую частоту нежелательных реакций и не оказывал значимого влияния на уровни HbA1c и ГПН [52, 53]. Кроме того, в нескольких субанализах клинических исследований установлено, что частота реакций в месте инъекции после введения алирокумаба у пациентов с СД была ниже, чем у пациентов без СД [48, 50, 57].

Результаты нескольких генетических исследований позволяют предположить, что наличие мутации, ассоциирующей с уменьшением активности PCSK9 и низкими значениями ХС ЛПНП, как и терапия статинами, может ассоциироваться с небольшим, но статистически значимым повышением риска развития СД [58–60]. Однако доступные на сегодняшний день

данные клинических исследований алирокумаба, а также другого ингибитора PCSK9 – эволокумаба не подтверждают этого предположения [61].

Н.М. Colhoun и соавт. (2016) провели объединенный анализ данных, полученных в отношении 4974 пациентов, принимавших участие в десяти клинических исследованиях алирокумаба длительностью от 24 до 104 недель. Большинство пациентов во время исследования принимали статины в максимально переносимых дозах. Исходно 30,7% из них страдали СД, 39,6% соответствовали критериям предиабета и 29,7% имели нормогликемию. Авторы исследования проанализировали зарегистрированные на фоне терапии алирокумабом нежелательные реакции, а также динамику HbA1c и ГПН и пришли к выводу, что частота впервые выявленного СД у пациентов, получавших алирокумаб, статистически значимо не отличалась от частоты впервые выявленного СД у получавших плацебо или эзетимиб [62].

В исследовании FOURIER изучали влияние ингибитора PCSK9 эволокумаба на частоту сердечно-сосудистых событий у 27 564 пациентов с ИБС, не достигших целевых значений ХС ЛПНП на терапии статинами. Эффективность эволокумаба не зависела от наличия или отсутствия СД, а частота зарегистрированных случаев впервые выявленного СД была сопоставимой у пациентов, получавших в течение 36 месяцев эволокумаб или плацебо (ОР 1,05 (95% ДИ 0,94–1,17)) [63].

Анализ результатов исследования ODYSSEY OUTCOMES не выявил каких-либо фактов, указывающих на увеличение риска развития СД, частота впервые выявленного СД не различалась между группами алирокумаба и плацебо (ОР 1,00 (95% ДИ 0,89–1,11)), а уровень HbA1c у пациентов без диабета, получавших алирокумаб, был ниже, чем в группе плацебо [55].

Существует предположение, что увеличение частоты развития СД у субъектов с генетически



обусловленным снижением активности PCSK9 в отличие от пациентов, принимающих ингибиторы PCSK9, связано с внутриклеточными механизмами действия фермента, которые еще мало изучены. Моноклональные антитела ингибируют только внеклеточную PCSK9, циркулирующую в крови [61].

Заключение

Результаты клинических исследований доказывают высокую эф-

фективность ингибиторов PCSK9 в отношении снижения и поддержания целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов с СД и дислипидемией при их назначении в дополнение к максимально переносимым дозам статинов. Ингибиторы PCSK9 хорошо переносятся и не оказывают негативного влияния на контроль гликемии у пациентов с СД, а также не увеличивают риск развития СД.

Недавно опубликованные результаты исследования ODYSSEY

OUTCOMES продемонстрировали эффективность ингибитора PCSK9 алирокумаба в отношении предупреждения повторных ишемических сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших ОКС. Преимущества терапии алирокумабом были более выраженными у пациентов с СД.

Исходя из сказанного выше, можно сделать вывод, что возможности для улучшения прогноза у этой категории больных расширяются. ❁

Литература

1. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study // JAMA. 1979. Vol. 241. № 19. P. 2035–2038.
2. Gu K., Cowie C.C., Harris M.I. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971–1993 // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. № 7. P. 1138–1145.
3. Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K. et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes // Diabetologia. 2001. Vol. 44. Suppl. 2. P. S14–21.
4. 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.
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. 2002. Vol. 106. № 25. P. 3143–3421.
6. Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 4. P. 229–234.
7. Bertoluci M.C., Rocha V.Z. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes // Diabetol. Metab. Syndr. 2017. Vol. 9. ID 25.
8. Bulugahapitiya U., Siyambalapatiya S., Sithole J., Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis // Diabet. Med. 2009. Vol. 26. № 2. P. 142–148.
9. Turner R.C., Millns H., Neil H.A. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) // BMJ. 1998. Vol. 316. № 7134. P. 823–828.
10. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 39. P. 2999–3058.
11. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр // Атеросклероз и дислипидемия. 2017. № 3. С. 5–22.
12. Jellinger P.S., Handelsman Y., Rosenblit P.D. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease – executive summary // Endocr. Pract. 2017. Vol. 23. № 4. P. 479–497.
13. Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M. et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. № 19. P. 1163–1170.
14. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. Suppl. 1. P. S1–159.
15. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 25. P. 2387–2397.
16. Kotseva K., Wood D., de Bacquer D. et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 european countries // www.researchgate.net/publication/272519535_EUROASPIRE_IV_a_European_Society_of_Cardiology_Survey_on_the_Lifestyle_Risk_Factor_and_Therapeutic_Management_of_Coronary_Patients_From_24_European_Countries.
17. Bays H.E., Jones P.H., Orringer C.E. et al. National Lipid Association annual summary of clinical lipidology 2016 // J. Clin. Lipidol. 2016. Vol. 10. № 1. Suppl. P. S1–43.
18. AIM-HIGH Investigators, Boden W.E., Probstfield J.L. et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 24. P. 2255–2267.
19. ACCORD Study Group, Ginsberg H.N., Elam M.B. et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 17. P. 1563–1574.
20. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray M.J., Haynes R. et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 3. P. 203–212.
21. Keech A., Simes R.J., Barter P. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 peo-

эндокринология



- ple with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9500. P. 1849–1861.
22. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M. et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. № 22. P. 2097–2107.
23. Brown M.S., Anderson R.G., Goldstein J.L. Recycling receptors: the round-trip itinerary of migrant membrane proteins // *Cell*. 1983. Vol. 32. № 3. P. 663–667.
24. Seidah N.G., Awan Z., Chretien M., Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health // *Circ. Res.* 2014. Vol. 114. № 6. P. 1022–1036.
25. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт, раствор для подкожного введения, 75 или 150 мг/мл, РУ № ЛП-004078 (АО «Санофи-авентис груп», Франция) // grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=-.
26. Abifadel M., Varret M., Rabes J.P. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia // *Nat. Genet.* 2003. Vol. 34. № 2. P. 154–156.
27. Abifadel M., Elbitar S., El Khoury P. et al. Living the PCSK9 adventure: from the identification of a new gene in familial hypercholesterolemia towards a potential new class of anticholesterol drugs // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2014. Vol. 16. № 9. ID 439.
28. Kotowski I.K., Pertsemlidis A., Luke A. et al. A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 78. № 3. P. 410–422.
29. Cohen J., Pertsemlidis A., Kotowski I.K. et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9 // *Nat. Genet.* 2005. Vol. 37. № 2. P. 161–165.
30. Zhao Z., Tuakli-Wosornu Y., Lagace T.A. et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 79. № 3. P. 514–523.
31. Langsted A., Nordestgaard B.G., Benn M. et al. PCSK9 R46L loss-of-function mutation reduces lipoprotein(a), LDL cholesterol, and risk of aortic valve stenosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. № 9. P. 3281–3287.
32. Hooper A.J., Marais A.D., Tanyanyiwa D.M., Burnett J.R. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population // *Atherosclerosis*. 2007. Vol. 193. № 2. P. 445–448.
33. Ooi T.C., Krysa J.A., Chaker S. et al. The effect of PCSK9 loss-of-function variants on the postprandial lipid and apolipoprotein response // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102. № 9. P. 3452–3460.
34. Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? // *Diabetologia*. 2015. Vol. 58. № 5. P. 886–899.
35. Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 5. № 3. P. 150–159.
36. Roth E.M., Taskinen M.R., Ginsberg H.N. et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial // *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 176. № 1. P. 55–61.
37. Bays H., Gaudet D., Weiss R. et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. № 8. P. 3140–3148.
38. Cannon C.P., Cariou B., Blom D. et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. № 19. P. 1186–1194.
39. Kastelein J.J., Ginsberg H.N., Langslet G. et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. № 43. P. 2996–3003.
40. Kereiakes D.J., Robinson J.G., Cannon C.P. et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study // *Am. Heart J.* 2015. Vol. 169. № 6. P. 906–915.
41. Moriarty P.M., Thompson P.D., Cannon C.P. et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial // *J. Clin. Lipidol.* 2015. Vol. 9. № 6. P. 758–769.
42. Farnier M., Jones P., Severance R. et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial // *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 244. P. 138–146.
43. Roth E.M., Moriarty P.M., Bergeron J. et al. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I // *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 254. P. 254–262.
44. Stroes E., Guyton J.R., Lepor N. et al. Efficacy and safety of alirocumab 150 mg every 4 weeks in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy: The ODYSSEY CHOICE II study // *J. Am. Heart Assoc.* 2016. Vol. 5. № 9. ID e003421.
45. Bays H.E., Leiter L.A., Colhoun H.M. et al. Alirocumab treatment and achievement of non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein b goals in patients with hypercholesterolemia: pooled results from 10 phase 3 ODYSSEY trials // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6. № 8. ID e005639.
46. Farnier M., Gaudet D., Valcheva V. et al. Efficacy of alirocumab in high cardiovascular risk populations with or without heterozygous familial hypercholesterolemia: Pooled analysis of eight ODYSSEY Phase 3 clinical program trials // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 223. P. 750–757.
47. Robinson J.G., Farnier M., Krempf M. et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 16. P. 1489–1499.
48. Leiter L.A., Zamorano J.L., Bujas-Bobanovic M. et al. Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in patients with or without diabetes: A sub-analysis of ODYSSEY COMBO II // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 7. P. 989–996.



49. Ganda O.P., Plutzky J., Sanganalmath S.K. et al. Efficacy and safety of alirocumab among individuals with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease in the ODYSSEY phase 3 trials // *Diabetes Obes. Metab.* Vol. 20. № 10. P. 2389–2398.
50. Ginsberg H.N., Farnier M., Robinson J.G. et al. Efficacy and safety of alirocumab: pooled analyses of 1048 individuals with diabetes mellitus from five placebo-controlled Phase 3 studies of at least 52 weeks duration // *Circulation.* 2015. Vol. 132. Suppl. 3. Abstr. 17070 // https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.132.suppl_3.17070.
51. Leiter L.A., Müller-Wieland D., Baccara-Dinet M.T. et al. Efficacy and safety of alirocumab in people with prediabetes vs those with normoglycaemia at baseline: a pooled analysis of 10 phase III ODYSSEY clinical trials // *Diabet. Med.* 2018. Vol. 35. № 1. P. 121–130.
52. Leiter L.A., Cariou B., Müller-Wieland D. et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 12. P. 1781–1792.
53. Ray K.K., Leiter L.A., Müller-Wieland D. et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. № 6. P. 1479–1489.
54. Schwartz G.G., Szarek M.M., Bhatt D.L. et al. Alirocumab reduces risk of death after acute coronary syndrome in patients with persistently elevated atherogenic lipoproteins on intensive statin treatment // abstractsonline.com/pp8/#!/4682/presentation/59973.
55. Ray K.K., Colhoun H., Szarek M. al. Alirocumab and cardiovascular outcomes in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) and diabetes – prespecified analyses of ODYSSEY OUTCOMES // plan.core-apps.com/tristar_ada18/abstract/5188446740e191fd289345d56a802bcb.
56. Jones P.H., Bays H.E., Chaudhari U. et al. Safety of alirocumab (a PCSK9 monoclonal antibody) from 14 randomized trials // *Am. J. Cardiol.* 2016. Vol. 118. № 12. P. 1805–1811.
57. Leiter L.A., Tinahones F.J., Karalis D.G. et al. Alirocumab safety in people with and without diabetes mellitus: pooled data from 14 ODYSSEY trials // *Diabet. Med.* 2018. Vol. 35. № 12. P. 1742–1751.
58. Ference B.A., Robinson J.G., Brook R.D. et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 22. P. 2144–2153.
59. Lotta L.A., Sharp S.J., Burgess S. et al. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis // *JAMA.* 2016. Vol. 316. № 13. P. 1383–1391.
60. Schmidt A.F., Swerdlow D.I., Holmes M.V. et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5. № 2. P. 97–105.
61. Handelsman Y., Lepor N.E. PCSK9 inhibitors in lipid management of patients with diabetes mellitus and high cardiovascular risk: a review // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. Vol. 7. № 13. ID e008953.
62. Colhoun H.M., Ginsberg H.N., Robinson J.G. et al. No effect of PCSK9 inhibitor alirocumab on the incidence of diabetes in a pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. № 39. P. 2981–2989.
63. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. № 18. P. 1713–1722.

Management of Dyslipidemia as a Key Factor for Improvement of Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Acute Coronary Syndrome. The Role of PCSK9 Inhibitors

A.M. Mkrtumyan

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

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

Patients with diabetes mellitus who have suffered acute coronary syndrome have a very high risk of recurrent cardiovascular events, despite evidence-based prognosis-modifying treatment, including the maximum tolerated doses of statins. The results of clinical studies have demonstrated the high efficacy of PCSK9 inhibitors in reducing and maintaining the target level of low-density lipoprotein cholesterol in patients with diabetes and dyslipidemia who were unable to reach the goals of lipid-lowering treatment with maximum tolerated doses of statins. An analysis of the results from a recently published ODYSSEY OUTCOMES trial showed that treatment with PCSK9 inhibitor alirocumab in patients with diabetes who suffered an acute coronary syndrome decreased the relative and absolute risk of major cardiovascular events such as myocardial infarction, ischemic stroke, death from coronary heart disease or unstable angina, requiring hospitalization (RR 0.84, 95% CI 0.74–0.97, absolute risk reduction - 2.3). Long-term therapy with alirocumab (median duration of treatment 2.8 years) was well tolerated and didn't have any negative impact on the glycemic profile in patients with diabetes mellitus as well as in patients without diabetes and did not lead to an increase in the frequency of newly diagnosed diabetes.

Key words: diabetes mellitus, hypercholesterolemia, alirocumab, PCSK9 inhibitors, lipid-lowering treatment

Эндокринология



Диабетическая тонковолоконная полинейропатия

Д.А. Семикова, Н.В. Белова, Д.А. Гришина, К.В. Антонова,
Н.А. Супонева

Адрес для переписки: Дарья Андреевна Семикова, dariagr@yandex.ru

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – одно из самых частых осложнений сахарного диабета. При ДПН поражаются нервные волокна разного калибра, в том числе тонкие, что приводит к возникновению у пациентов изнуряющего нейропатического болевого синдрома.

В статье рассматриваются клинические признаки диабетической тонковолоконной полинейропатии, обсуждаются трудности и возможные методы ее диагностики, а также вопросы лечения. Единственным препаратом для патогенетической терапии ДПН является альфа-липоевая кислота, эффективность которой была неоднократно подтверждена в клинических исследованиях.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, тонкие волокна, тонковолоконная полинейропатия, нейропатический болевой синдром, патогенетическая терапия, альфа-липоевая кислота

Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из самых серьезных угроз для здоровья общемирового масштаба в XXI в.

По актуальным оценкам Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в мире проживает не менее 425 млн человек, больных СД, – 8,8% взрослого населения в возрасте 20–79 лет. Из них две трети – люди трудоспособного возраста [1].

Общая численность пациентов с СД в РФ на 31 декабря 2017 г. составила 4 498 955 (3,06% населения РФ) [2].

Одним из наиболее распространенных осложнений СД является диабетическая полинейропатия (ДПН), которая встречается у 50% пациентов [3, 4]. Классически ДПН проявляется дистальной полинейропатией, дебютирует симметрично с нижних конечностей и по мере

прогрессирования может распространяться на руки. Чувствительные нарушения, как правило, предшествуют двигательным расстройствам. Диагноз обычно устанавливается на основании характерных жалоб (онемение, боли, парестезии в дистальных отделах конечностей), данных осмотра (гип- или гиперестезия, снижение вибрационной и тактильной чувствительности, суставно-мышечного чувства, симметричное снижение сухожильных рефлексов), в ряде случаев используют дополнительные методы исследования. Электронейромиография (ЭНМГ) является стандартным инструментальным методом, используемым для подтверждения диагноза ДПН. Однако у ряда пациентов с четкими полиневритическими жалобами ЭНМГ не выявляет признаков повреждения двигательных и/или чувствительных нервов. Это объяс-

няется изолированным поражением тонких нервных волокон, функцию которых невозможно оценить при помощи ЭНМГ [5].

Нейропатия тонких волокон

Периферические нервы содержат в своем составе 70–90% тонких волокон [6], отвечающих за восприятие температурных и болевых стимулов, а также регулирующих потоотделение и сосудистый тонус. Они представлены миелинизированными А-дельта- и немиелинизированными С-волоконками. Основной функцией А-дельта-волокон является восприятие холода и в меньшей степени боли. Немиелинизированные С-волокна входят в состав постганглионарных волокон вегетативной нервной системы, а также проводят возбуждение от тепловых и болевых рецепторов [7–9].

Клиническая картина

Повреждение тонких нервных волокон лежит в основе возникновения чувствительных и вегетативных симптомов (табл. 1). Наиболее распространенной жалобой пациентов является жжение в стопах. Болевые ощущения описываются пациентами как острые, жгучие, прокалывающие, зудящие, ноющие [10]. Как правило, боль локализуется в дистальных отделах конечностей, преимущественно ног (в стопах, подошвах), симметрично, возникает спонтанно и усиливается в покое, особенно в ночные часы, что приводит к нарушению сна [11]. Помимо спонтанной боли у ряда больных могут отмечаться гипералгезия и аллодиния, при которой любое прикос-



новение усиливает боли. Пациенты также могут жаловаться на зябкость в стопах, при этом объективно их ноги остаются теплыми на ощупь [12]. Кроме того, повреждение тонких нервных волокон приводит к вегетативно-трофическим нарушениям, что играет ключевую роль в возникновении диабетических язв [8]. Денервация потовых желез приводит к уменьшению потоотделения, в результате чего кожа становится сухой и формируются условия для возникновения трещин и нарушения целостности кожного покрова. В то же время из-за снижения болевой чувствительности увеличивается риск травматизации, так как пациент не замечает как неудобств при ношении обуви, так и образования ран и их последующего инфицирования [13].

Диагностика

Нейропатия тонких волокон часто является первым проявлением ДПН. При биопсии икроножного нерва у пациентов с начальными проявлениями ДПН было выявлено, что повреждение тонких волокон предшествует повреждению толстых, миелинизированных [6, 14]. Этот факт имеет крайне важное значение, поскольку ранняя диагностика ДПН позволяет начать своевременное патогенетическое лечение и предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания. В рутинной практике даже при углубленном осмотре диагностика тонковолоконной полинейропатии зачастую вызывает затруднения, так как неврологический осмотр и ЭНМГ оказываются малоинформативными и не выявляют изменений. Тем не менее на сегодняшний день существуют различные методы, которые помогают подтвердить данный диагноз.

Удобным диагностическим инструментом являются опросники нейропатической боли. Лидская шкала оценки нейропатической боли (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale – LANSS), диагностический опросник нейропатической боли (Douleur Neuropathique en 4 questions – DN4), опросник Pain DETECT обладают

высокой диагностической ценностью. Важно, что эти шкалы переведены на русский язык и прошли лингвистическую валидацию с соблюдением всех требований [15, 16]. В большинстве случаев при наличии диабетической автономной нейропатии (ДАН) диагноз можно поставить на основании опроса и физикального обследования пациента, однако иногда применяют лабораторные и инструментальные методы. При кардиоваскулярной ДАН проводят холтеровское мониторирование ЭКГ (удлинение интервала QT, снижение вариабельности сердечного ритма), суточное мониторирование артериального давления (отсутствие снижения в ночные часы). Для подтверждения нарушения моторики желудочно-кишечного тракта при гастроинтестинальной форме ДАН могут быть использованы рентгеноконтрастные методы исследования желудка и кишечника с использованием бария, эндоскопические методы, радиоизотопная скintiграфия желудка и др. В случае урогенитальной ДАН используют ультразвуковое исследование мочевого пузыря, цистографию, цистоскопию. При эректильной дисфункции можно проводить мониторинг эрекции во время ночного сна, исследование вызванных кожных симпатических потенциалов с поверхности полового члена [17].

Количественное сенсорное тестирование – безболезненный психофизический метод, использующийся для определения порогов температурной, болевой и вибрационной чувствительности. Результаты исследования зависят от психоэмоционального состояния пациента, его способности правильно понимать и выполнять инструкции, а также от ряда температурных и технических условий. По данным различных исследований, чувствительность метода колеблется от 36 до 85% [18–21]. В связи с этим, согласно рекомендациям Группы специального интереса по нейропатической боли от 2013 г., при подозрении на тонковолоконную полинейропатию количественное сенсорное тестирование следует использовать в совокупности с другими методами исследования [22].

Таблица 1. Симптомы тонковолоконной полинейропатии

Сенсомоторные нарушения	Вегетативные нарушения
Боль	Повышенное или сниженное потоотделение
Парестезии	Изменение окраски кожных покровов
Гипералгезия	Сухость слизистых оболочек
Боль при прикосновении простыни/надевании носков (аллодиния)	Нечеткость зрения, нарушение аккомодации
Синдром беспокойных ног	Запоры/диарея
Снижение температурной чувствительности	Нарушение мочеиспускания/цисталгия
Снижение болевой чувствительности	Эректильная дисфункция

К патоморфологическим методам относится биопсия икроножного нерва и панч-биопсия кожи. Пункционная биопсия кожи с количественной оценкой плотности интраэпидермальных нервных волокон является золотым стандартом в диагностике повреждения тонких немиелинизированных волокон [23]. Обнаружено, что плотность интраэпидермальных нервных волокон значительно снижается у пациентов именно с болевой формой ДПН [24, 25]. Однако с учетом того, что патоморфологические методы являются инвазивными, сопряжены с определенными рисками осложнений, а также требуют соответствующего технического оснащения, их использование в ежедневной клинической практике ограничено. Конфокальная микроскопия роговицы – новый неинвазивный метод, позволяющий получать качественные изображения суббазального нервного сплетения передней пограничной мембраны роговицы и оценивать плотность и длину нервных волокон на 1 мм². В связи с тем что в роговице содержится большое число А-дельта- и С-волокон, данный метод используется для оценки повреждения тонких нервных волокон, а также для отслеживания эффективности лечения [26]. Снижение плотности нервных волокон в роговице коррелирует со снижением плотности интраэпидермальных нервных волокон и со степенью тяжести ДПН [27]. Метод конфо-



кальной микроскопии роговицы обладает высокой диагностической значимостью, сопоставимой с оценкой плотности интраэпидермальных нервных волокон [28].

Диагностические градации тонковолоконной полинейропатии представлены в табл. 2 [4].

Патогенез и патогенетические подходы к терапии ДПН

Выделяют три основных процесса, приводящих к развитию ДПН: воспаление, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию. Воспалительные механизмы запускают активацию нуклеарного фактора каппа В, белка-активатора 1, митоген-активируемой протеинкиназы. Окислительный стресс, возникающий из-за гипергликемии, формируется за счет ускорения полиолового и гексозаминового путей окисления, активации протеинкиназы С и избыточного образования конечных продуктов гликирования. Митохондриальная дисфункция в свою очередь вносит наибольший вклад в образование свободных форм кислорода и азота. Формирующиеся в результате этих процессов свободные радикалы вызывают перекисное окисление липидов, модификацию белков, повреждение нуклеиновой кислоты и в конечном итоге приводят к аксональной дегенерации и сегментарной демиелинизации нервных волокон [29].

Основой профилактики и лечения ДПН является достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена [30]. Исследование DCCT, включавшее 1441 пациента с СД 1 типа, показало, что адекватный гликемический

контроль приводил к уменьшению частоты развития новых случаев полинейропатии, а у пациентов с недавно выявленной полинейропатией – к регрессу клинических симптомов [31]. При дальнейшем наблюдении за указанной когортой пациентов были получены аналогичные данные [32]. В отношении пациентов с СД 2 типа и прогнозом развития ДПН выводы неоднозначны. Результаты одних исследований поддерживают гипотезу о том, что контроль гликемии предупреждает развитие ДПН, другие исследования говорят о несостоятельности этой гипотезы [33].

Ранее было показано, что достижение целевого уровня гликированного гемоглобина не позволяет нормализовать оксидантный статус у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [34]. Все это определяет обоснованность включения в комплекс терапевтических мер препаратов, оказывающих патогенетическое действие в отношении лечения ДПН. В первую очередь используются препараты с антиоксидантным эффектом.

Альфа-липоевая кислота

На сегодняшний день среди антиоксидантов наибольшая доказательная база собрана в отношении альфа-липоевой кислоты (АЛК). АЛК является коферментом митохондриальных мультиферментных комплексов и участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот. АЛК может существовать в окисленной и восстановленной формах, благодаря чему реализуются ее коферментные и антиоксидантные функции [35].

Первое рандомизированное исследование ALADIN, посвященное изуче-

нию эффективности АЛК у пациентов с ДПН, проводилось в Германии в 1995 г. Согласно полученным результатам, внутривенное введение АЛК на протяжении трех недель в суточной дозе 600–1200 мг приводило к снижению выраженности симптомов ДПН, однако доза 600 мг/сут признана наиболее оптимальной в связи с меньшей частотой нежелательных явлений [36]. Результаты дальнейших исследований [37–39] с последующим метаанализом [40] подтвердили безопасность и эффективность внутривенной терапии АЛК в дозе 600 мг/сут в отношении позитивной и негативной симптоматики ДПН.

Оценка эффективности перорального приема АЛК проводилась в исследовании ORPIL, включавшем 24 пациента с ДПН, разделенных поровну на две группы. Первая группа пациентов (n = 12) в течение трех недель получала внутрь АЛК в дозе 600 мг три раза в день, вторая группа пациентов (n = 12) – плацебо. По результатам исследования, статистически значимый эффект в виде уменьшения признаков нейропатии по шкале общей оценки симптомов (Total Symptom Score – TSS) наблюдался в группе активной терапии [41]. По данным рандомизированного контролируемого мультицентрового исследования DEKAN, включавшего 73 пациента с автономной кардиоваскулярной нейропатией, пероральный прием АЛК в дозе 800 мг/сут в течение четырех месяцев приводил к достоверному увеличению вариабельности сердечного ритма [42].

Изучение эффективности различных суточных доз АЛК проводилось в исследовании SYDNEY 2, в котором принял участие 181 пациент, каждый из которых получал АЛК внутрь в дозе 600/1200/1800 мг/сут или плацебо на протяжении пяти недель. Статистически значимый эффект был достигнут во всех группах активной терапии. В связи с тем что такие нежелательные явления, как тошнота, рвота и головокружение, носили дозозависимый характер, доза 600 мг/сут была признана оптимальной [43]. Крайне важными являются результаты исследования NATHAN 1, свидетельствующие о возможности замедления про-

Таблица 2. Диагностические градации тонковолоконной полинейропатии

Диагностическая категория	Характеристика
Возможная	Дистальная полинейропатия и/или симптомы повреждения тонких волокон
Вероятная	Дистальная полинейропатия Симптомы повреждения тонких волокон Нормальные показатели электропроводимости по икроножному нерву
Достоверная	Дистальная полинейропатия Симптомы повреждения тонких волокон Нормальные показатели электропроводимости по икроножному нерву Низкая плотность интраэпидермальных нервных волокон на лодыжке и/или патологические пороговые значения температурной чувствительности на стопе по результатам количественного сенсорного тестирования



грессирования ДПН при длительном пероральном приеме АЛК [44]. В связи с наличием столь масштабной доказательной базы АЛК признана единственным препаратом для патогенетического лечения ДПН [4]. Возможность применения АЛК при ДПН подтверждена экспертами IDF [45].

Согласно результатам систематического обзора, опубликованного в 2012 г., внутривенная терапия АЛК в дозе 600 мг/сут на протяжении трех недель значительно уменьшает интенсивность нейропатического болевого синдрома [46], что позволяет рекомендовать использование АЛК в виде монотерапии при интенсивности боли до трех баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [47]. Если нейропатический болевой синдром выраженный (более четырех баллов по ВАШ), рекомендуется комбинировать АЛК с антиконвульсантами (габапентином, прегабалином), антидепрессантами (амитриптилином, дулоксетином, венлафаксином) и/или местными анестетиками [47].

Опыт применения

Ниже представлены собственные клинические наблюдения, в которых использование АЛК привело к положительным результатам.

Клинический случай 1. Пациент В., 60 лет, обратился с жалобами на выраженное снижение чувствительности в ногах до уровня колен, периодическое покалывание и жжение в них, особенно в ночное время. Известно, что в течение десяти лет больной страдает СД 2 типа, получает комбинированную пероральную сахароснижающую терапию, на фоне которой уровень глюкозы натощак составил 6,7 ммоль/л, гликированного гемоглобина – 6,8%. В течение последнего года отметил появление парестезий и чувства жжения в стопах. Несколько позже, во время занятий в тренажерном зале, пациент случайно уронил на правую стопу гантель, однако боли при этом не ощутил, что его, конечно, удивило, насторожило и заставило обратиться к врачу.

На момент осмотра в неврологическом статусе выявляется болевая гипестезия до уровня нижней

трети голени, снижение ахилловых рефлексов. Интенсивность болевых ощущений в стопах не превышала одного-двух баллов по ВАШ. При выполнении ЭНМГ признаков нарушения функции чувствительных и двигательных нервов нижних конечностей выявлено не было.

На основании характерных жалоб, данных осмотра и отсутствия изменений по ЭНМГ пациенту был установлен диагноз вероятной тонковолоконной ДПН. С учетом наличия хорошей компенсации углеводного обмена и отсутствия выраженного болевого синдрома пациенту был рекомендован длительный (не менее трех месяцев) прием АЛК внутрь в суточной дозе 600 мг с целью замедления прогрессирования ДПН. Ввиду наличия выраженного нарушения болевой чувствительности, с пациентом была проведена беседа о необходимости проведения регулярных осмотров кожных покровов нижних конечностей, даны рекомендации по уходу за ногами.

Клинический случай 2. Больная Ж., 65 лет, обратилась с жалобами на интенсивные жгучие боли и онемение в стопах, бессонницу, общую слабость и плаксивость, учащенное мочеиспускание. В анамнезе – СД 2 типа с 2001 г., получала пероральную терапию, в 2010 г. переведена на инсулинотерапию. Сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия третьей степени, второй стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений четвертой степени.

При осмотре пациентки обнаружен парез разгибателей стопы до 3,5 балла, снижение коленных и ахилловых сухожильных рефлексов, снижение болевой чувствительности до уровня нижней трети голени в сочетании с аллодинией, снижение вибрационной (до трех-четырех баллов) и температурной чувствительности. Интенсивность болевых ощущений в стопах достигала семи-восьми баллов по ВАШ. Кроме того, в неврологическом статусе отмечено наличие рефлексов орального автоматизма, легкой постуральной неустойчивости, тазовых нарушений в виде учащенного мочеиспускания в ночное время, которое не было обусловлено гипергликемией.

Проведено дообследование: в биохимическом анализе крови показатели гликемии и гликированного гемоглобина находились в целевом диапазоне. При ЭНМГ выявлены признаки сенсомоторного аксонального поражения длинных нервов нижних конечностей. При магнитно-резонансной томографии головного мозга в больших полушариях выявлены мелкие очаговые изменения сосудистого генеза. При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий головного мозга – проявления атеросклероза в виде гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек. На основании обследований, учитывая клинико-anamnestические данные, были диагностированы сенсомоторная аксональная ДПН, дисциркуляторная энцефалопатия, артериальная гипертензия, атеросклероз.

В данном случае в рамках ДПН у пациентки имело место поражение как толстых, так и тонких волокон периферических нервов. С целью уменьшения симптомов ДПН на фоне тщательного контроля гликемического профиля проводилось внутривенное введение АЛК 600 мг/сут в течение 14 дней с последующим переводом на пероральный прием препарата в той же дозе. С учетом выраженности нейропатического болевого синдрома, а также наличия астено-невротической симптоматики и тазовых нарушений было принято решение о дополнительном назначении антидепрессанта (амитриптилина). На фоне комбинированного лечения было отмечено убедительное снижение болевого синдрома с восьми до трех баллов по ВАШ, улучшение настроения, сна и нормализация мочеиспускания.

Представленные клинические случаи демонстрируют возможности применения антиоксидантной терапии АЛК в различных клинических ситуациях, в том числе у коморбидных у пациентов с ДПН.

Заключение

Сахарный диабет является самой частой причиной тонковолоконной полинейропатии, приводя к возникновению нейропатического болевого

эндокринология



синдрома и таким образом существенно снижая качество жизни пациентов. Тонкие волокна повреждаются на самых ранних стадиях ДПН. Однако из-за отсутствия изменений при проведении ЭНМГ (наиболее используемый в рутинной практике

метод диагностики полинейропатии) жалобы пациентов нередко неправильно интерпретируются. Это приводит к поздней диагностике и несвоевременному лечению.

В то же время диагностика ДПН на ранних стадиях позволяет вове-

ремя провести патогенетическую терапию препаратами АЛК. Их применение способно уменьшить выраженность основных симптомов и, что особенно важно, замедлить прогрессирование поражения периферических нервов.

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF, 2017.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 144–159.
3. Singh R., Kishore L., Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions // Pharmacol. Res. 2014. Vol. 80. P. 21–35.
4. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
5. Park T.J., Kim S.H., Lee H.C. et al. The availability of quantitative assessment of pain perception in patients with diabetic polyneuropathy // Ann. Rehabil. Med. 2018. Vol. 42. № 3. P. 433–440.
6. Malik R., Veves A., Tesfaye S. et al. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy // Diabetes Metab. Res. Rev. 2011. Vol. 27. № 7. P. 678–684.
7. Javed S., Petropoulos I.N., Tavakoli M., Malik R.A. Clinical and diagnostic features of small fiber damage in diabetic polyneuropathy // Handb. Clin. Neurol. 2014. Vol. 126. P. 275–290.
8. Körei A.E., Istenes I., Papanas N., Kempler P. Small-fiber neuropathy: a diabetic microvascular complication of special clinical, diagnostic, and prognostic importance // Angiology. 2016. Vol. 67. № 1. P. 49–57.
9. Супонева Н.А., Белова Н.В., Зайцева Н.И. и др. Невропатия тонких волокон // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017. Т. 11. № 1. С. 73–79.
10. Didangelos T., Doupis J., Veves A. Painful diabetic neuropathy: clinical aspects // Handb. Clin. Neurol. 2014. Vol. 126. P. 53–61.
11. Zelman D.C., Brandenburg N.A., Gore M. Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy // Clin. J. Pain. 2006. Vol. 22. № 8. P. 681–685.
12. Lauria G., Merkies I.S., Faber C.G. Small fibre neuropathy // Curr. Opin. Neurol. 2012. Vol. 25. № 5. P. 542–549.
13. Amin N., Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities // World J. Diabetes. 2016. Vol. 7. № 7. P. 153–164.
14. Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G. et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy // Diabetologia. 2005. Vol. 48. № 3. P. 578–585.
15. Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А. и др. Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS) в России // Нервно-мышечные болезни. 2018. Т. 8. № 3. С. 43–50.
16. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007.
17. Войчик Э.А., Рогова Л.А. Диабетическая нейропатия: возможности диагностики и лечения // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2011. № 3. С. 38–45.
18. Scherens A., Maier C., Haussleiter I.S. et al. Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy: comparison of different diagnostic modalities // Eur. J. Pain. 2009. Vol. 13. № 7. P. 711–718.
19. Nebuchennykh M., Løseth S., Lindal S., Mellgren S. The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy // J. Neurol. 2009. Vol. 256. № 7. P. 1067–1075.
20. Hoitsma E., Reulen J.P., de Baets M. et al. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder // J. Neurol. Sci. 2004. Vol. 227. № 1. P. 119–130.
21. Jamal G.A., Hansen S., Weir A.I., Ballantyne J.P. The neurophysiologic investigation of small fiber neuropathies // Muscle Nerve. 1987. Vol. 10. № 6. P. 537–545.
22. Backonja M.M., Attal N., Baron R. et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus // Pain. 2013. Vol. 154. № 9. P. 1807–1819.
23. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. № 7. P. 903–912.
24. Sorensen L., Molyneaux L., Yue D.K. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 4. P. 883–887.
25. Løseth S., Stålberg E., Jorde R., Mellgren S.I. Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies // J. Neurol. 2008. Vol. 255. № 8. P. 1197–1202.
26. Артемова Е.В., Галстян Г.Р., Атарщицков Д.С. и др. Конфокальная микроскопия роговицы – новый неинвазивный метод диагностики начальных проявлений повреждения периферической нервной системы при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. 2015. Т. 61. № 2. С. 32–38.
27. Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M. et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy // Diabetes. 2007. Vol. 56. № 8. P. 2148–2154.

Всё в наших руках!

ЭСПА-ЛИПОН®

тиоктовая кислота

✓ Доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической¹

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



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

Реклама

1. Ziegler D, Novak H, Kempner P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004; 21:114-21 Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial, Diabetes Care, 2006 nov;29(11):2365-70

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

Представительство «Эспарма ГмбХ» в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706.
Тел.: +7 (499) 579-33-70
www.esparma-gmbh.ru

esparma®

Сделано в Германии



28. Alam U., Jeziorska M., Petropoulos I.N. et al. Diagnostic utility of corneal confocal microscopy and intra-epidermal nerve fibre density in diabetic neuropathy // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 7. ID e0180175.
29. Román-Pintos L.M., Villegas-Rivera G., Rodríguez-Carrizalez A.D. et al. Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function // J. Diabetes Res. 2016. Vol. 2016. ID 3425617.
30. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 10. С. 4–10.
31. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
32. Martin C.L., Albers J., Herman W.H. et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 2. P. 340–344.
33. Kasznicki J. Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy // Arch. Med. Sci. 2014. Vol. 10. № 2. P. 345–354.
34. Nedosugova L.V., Lankin V.Z., Balabolkin M.I. et al. Interrelation between compensation of carbohydrate metabolism and severity of manifestations of oxidative stress in type II diabetes mellitus // Bull. Exp. Biol. Med. 2003. Vol. 136. № 2. P. 132–134.
35. Packer L., Witt E.H., Tritschler H.J. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // Free Radic. Biol. Med. 1995. Vol. 19. № 2. P. 227–250.
36. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetologia. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
37. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study) // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
38. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
39. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review // Treat. Endocrinol. 2004. Vol. 3. № 3. P. 173–189.
40. 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.
41. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy // Diabet. Med. 1999. Vol. 16. № 12. P. 1040–1043.
42. 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) // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
43. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
44. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
45. Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals // Diabetes Res. Clin. Pract. 2017. Vol. 127. P. 285–287.
46. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A. et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // Int. J. Endocrinol. 2012. Vol. 2012. ID 456279.
47. Строчков И.А., Фокина А.С. Альфа-липоевая кислота – основное фармакологическое лечение диабетической полиневропатии в стационаре и поликлинике // Медицинский совет. 2016. № 17. С. 28–33.

Diabetic Small Fiber Neuropathy

D.A. Semikova, N.V. Belova, D.A. Grishina, K.V. Antonova, N.A. Suponeva

Research Center of Neurology

Contact person: Darya Andreyevna Semikova, dariagr@yandex.ru

Diabetic polyneuropathy is one of the most common complications of diabetes mellitus. In diabetic polyneuropathy nerve fibers of different thickness including small ones are damaged that results in debilitating neuropathic pain syndrome. The article presents clinical manifestations of diabetic small fiber neuropathy and discusses challenges and possible diagnostic methods as well as treatment aspects. Alpha-lipoic acid is the only available pathogenic treatment of diabetic polyneuropathy. Its effectiveness was proved in numerous clinical studies.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, small nerve fibers, small fiber neuropathy, neuropathic pain syndrome, pathogenic treatment, alpha-lipoic acid

XIX Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция

Актуальные вопросы нейроофтальмологии

Краниоорбитальные процессы:
опухоли, сосудистые процессы, травма

25 января 2019



На конференции будут затронуты вопросы симптоматики, диагностики и дифференциальной диагностики, методов лечения краниоорбитальных опухолей, дуральных артериовенозных фистул и другой сосудистой патологии данной локализации, краниоорбитальной травмы

Вход свободный! Регистрационный взнос не взимается!

Документация по данному учебному мероприятию представлена в комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения:

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России
Москва, 125047, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по тел.: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29



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

Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Диабетон МВ в национальных и международных рекомендациях

А.М. Мкртумян

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

Сахарный диабет 2 типа вследствие масштабов распространения приобрел характер эпидемии. Данное заболевание характеризуется серьезными осложнениями при неэффективном управлении. В настоящее время для контроля гликемии в России используются семь классов антидиабетических препаратов, среди которых особое место занимают производные сульфонилмочевины.

В статье рассматриваются препараты производных сульфонилмочевины, которые различаются не только в отношении риска развития гипогликемий, но и профилями сердечно-сосудистой и почечной безопасности. Особое внимание уделено одному из наиболее безопасных и эффективных препаратов данной группы – Диабетону МВ (гликлазид модифицированного высвобождения). Представлены особенности его фармакокинетики, режим дозирования, скорость абсорбции, аффинность связывания со специфическим рецептором, структурные особенности, обуславливающие антиоксидантное действие. Проведено сравнение с препаратами новейших классов – ингибиторами дипептидилпептидазы 4 и натрий-глюкозного котранспортера 2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, производные сульфонилмочевины, Диабетон МВ, гликлазид, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2

Введение

В 2006 г. эксперты Организации Объединенных Наций приняли резолюцию 61/225, в которой сахарный диабет (СД) был признан неинфекционной эпидемией, поражающей население во всех странах мира, и заболеванием, представляющим не меньшую угрозу для жизни, чем ВИЧ/СПИД. Для сравнения – в 2013 г. от СПИДа умерло 1,5 млн человек, в 2015 г. от СД – 5 млн. Неблагоприятные исходы у пациентов с СД обусловле-

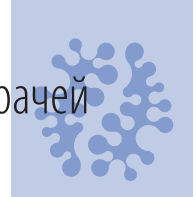
ны прежде всего его микро- и макрососудистыми осложнениями, которые легли в основу акростиха о диабете «САГА»:

Слепота у пациентов с сахарным диабетом наступает в 25 раз чаще, чем среди лиц без диабета, Ампутация конечностей – в 17–45 раз, Гемодиализ – от 21,7 до 32,4% всех случаев терминальной стадии хронической почечной недостаточности, Аортокоронарное шунтирование и стентирование – от 15 до 25% случаев.

В 2017 г. в мире насчитывалось 425 млн больных СД [1]. Если суммировать количество лиц с диагностированным (425 млн) и недиагностированным диабетом (200 млн), а также с предиабетом (300 млн), то уже в прошлом году из 7,5 млрд населения планеты приблизительно у 1 млрд имели место те или иные нарушения углеводного обмена. К 2045 г. количество пациентов с СД может достичь 629 млн. Согласно прогнозам, распространенность патологии в Северной Америке увеличится на 35%, Юго-Восточной Азии – на 84%, на Среднем Востоке и в Северной Африке – на 110%.

Достижение контроля гликемии, его удержание в течение длительного времени, профилактика развития микро- и макрососудистых осложнений, сохранение качества жизни пациентов признаны основными задачами лечения СД 2 типа. Ключ к успешному их решению – пациент-ориентированный подход. Последний означает, что стратегия лечения должна обсуждаться с пациентом, учитывать особенности как больного, так и назначаемого лекарственного средства.

Не так давно получено разрешение на применение целого ряда новых препаратов при СД 2 типа, что привело к пересмотру основных алгоритмов лечения. Для большинства больных препаратом первой линии по-прежнему остается метформин. Производные сульфонилмочевины (ПСМ) сохраняют свои позиции как препараты второй и третьей линии терапии. В основе таких ре-



шений – подтвержденная эффективность и безопасность, огромный клинический опыт, простота применения, возможность комбинации с другими сахароснижающими препаратами, а также низкая стоимость.

Механизм действия производных сульфонилмочевины и его клиническое значение

Производные сульфонилмочевины применяются в клинической практике с конца 1950-х гг. За указанный период они продемонстрировали сопоставимую эффективность в снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), однако их характеристики в отношении развития побочных реакций оказались уникальными. Как следствие, клинически значимые внутриклассовые различия.

Препараты данной группы относятся к секретатагогам, то есть стимулируют секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Современные ПСМ реализуют инсулин-стимулирующий потенциал за счет аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов (АТФ-зависимых К-каналов) (рис. 1).

Рецепторы к сульфонилмочевине (SUR) являются неотъемлемым компонентом АТФ-зависимых К-каналов [2]. Каждый канал состоит из четырех белков Kir6.2, формирующих в клеточной мембране центральную пору для селективного переноса ионов калия, и четырех субъединиц SUR, регуляторных рецепторов. SUR-1 представлен в бета-клетках поджелудочной железы, SUR-2A – в кардиомиоцитах, SUR-2B – в гладкомышечных клетках [3, 4]. Именно аффинностью с данными рецепторами определяется селективность действия препаратов ПСМ (рис. 2).

Открытие K_{ATP} -каналов в кардиомиоцитах защищает сердце в период ишемии. Производные сульфонилмочевины с аффинностью с K_{ATP} -каналами в кардиомиоцитах могут подавлять их открытие. В то же время ПСМ с селективностью в отношении SUR-1 ассоциируются с меньшим сердечно-сосудистым риском [5] и являются предпоч-

тительными, особенно у лиц с высоким риском развития ишемии миокарда.

Следствием хронической гипергликемии является окислительный стресс, приводящий к апоптозу бета-клеток поджелудочной железы. Глибенкламид увеличивает образование гидроксильного, перекисного и других радикалов (реактивных форм кислорода), усиливающих апоптоз бета-клеток [6].

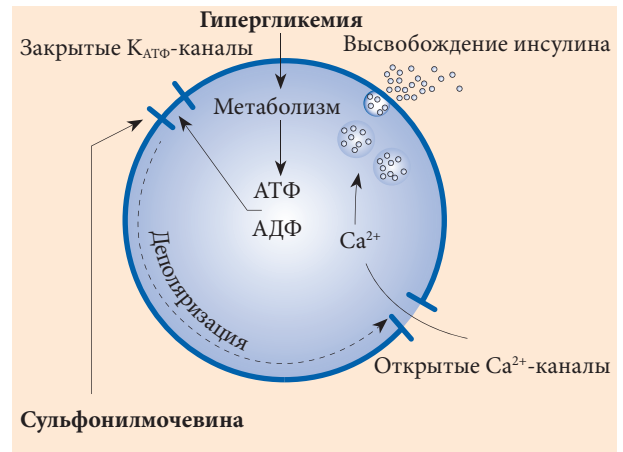
Высокая селективность и аффинность Диабетона МВ, способность нейтрализовать свободные радикалы объясняются наличием в его структуре аминокислотного цикла [7]. За счет нейтрализации свободных радикалов препарат способен защищать бета-клетки поджелудочной железы от апоптоза [8].

В клинической практике сказанное ранее имеет чрезвычайно важное значение, особенно если учитывать феномен вторичной резистентности к сульфонилмочевине. Так, при изучении вторичной резистентности к ПСМ у 248 больных СД 2 типа было установлено, что через пять лет частота таковой была ниже в группе гликлазида (7%), чем в группах глибенкламида (глибурида) (18%) и глипизида (26%) [9]. Согласно результатам ретроспективного наблюдения, применение Диабетона МВ в отличие от других ПСМ позволяло отсрочить назначение инсулина более чем на восемь лет [10].

Сердечно-сосудистая безопасность

В 2008 г. экспертами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов были выдвинуты новые требования к регистрации препаратов, согласно которым избыточный сердечно-сосудистый риск, связанный с новыми сахароснижающими препаратами, должен быть исключен [11].

Необходимо отметить, что роль ПСМ в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа изучалась в ряде рандомизированных контролируемых исследований. В них приняли учас-



Примечание. АДФ – аденозиндифосфат.

Рис. 1. Механизм высвобождения инсулина в ответ на ПСМ

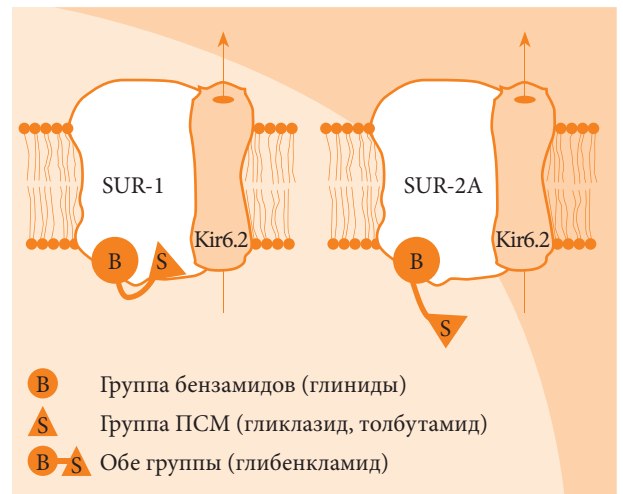


Рис. 2. Тип SUR-рецепторов и разные группы препаратов

тие пациенты с СД 2 типа без сердечно-сосудистого риска, а также с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Так, исследование UKPDS, ставшее хрестоматийным по частоте цитирования, проводилось у лиц с впервые выявленным СД 2 типа. Его авторы изучали влияние интенсивного контроля гликемии на развитие микро- и макрососудистых осложнений [12, 13]. Участники исследования были рандомизированы в группы стандартного гликемического контроля с диетотерапией либо интенсивного гликемического контроля с использованием ПСМ (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида) или инсулина. Инсулин и ПСМ



оказались сопоставимыми в отношении снижения риска развития микрососудистых осложнений. Однако ни один из препаратов статистически значимо не влиял на частоту развития макрососудистых заболеваний [12]. Результаты исследования также свидетельствовали об отсутствии повышения риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов, получавших ПСМ. По завершении рандомизированной фазы исследования UKPDS, длившейся десять лет, наблюдение за пациентами было продолжено. Через десять лет, по окончании расширенной фазы исследования, было установлено, что в группе интенсивного контроля гликемии ПСМ или инсулина риск развития инфаркта миокарда был меньше на 15%, микрососудистого заболевания – на 24%, смерти от любой причины – на 13% [14].

В исследовании TOSCA.IT были включены пациенты с СД 2 типа и низким сердечно-сосудистым риском, находившиеся на монотерапии метформином и не достигшие целевых показателей углеводного обмена. 3028 больных рандомизировали в группы пиоглитазона или ПСМ (глибенкламид – 2%, глимепирид – 48%, гликлазид – 50%). Авторы исследования оценивали долгосрочную эффективность двойной терапии (метформин и препарат сравнения) в отношении сердечно-сосудистых событий [15]. Через пять лет между группами терапии достоверного различия в достижении первичной конечной точки (смерть от любой причины, первый случай нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или экстренной реваскуляризации миокарда) не зафиксировано.

В крупное международное многоцентровое рандомизированное исследование ADVANCE были включены пациенты с СД 2 типа с длительностью заболевания в среднем восемь лет [16]. Целью исследования было доказать превосходство интенсивного контроля гликемии ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) в снижении риска развития как микро-, так и макрососудистых осложнений над стан-

дартным лечением. 11 140 больных рандомизировали на две группы сахароснижающей терапии. Первая получала гликлазид МВ и любой другой сахароснижающий препарат, вторая – стандартное лечение (в случае необходимости можно было добавлять любой ПСМ, но не гликлазид). Период наблюдения в среднем составил пять лет. Первичная конечная точка включала макрососудистые (инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) и микрососудистые события (ретинопатия или нефропатия). Результаты исследования продемонстрировали, что интенсивная стратегия способствовала более безопасному улучшению микрососудистых исходов (особенно почечных), а также не ассоциировалась с увеличением смертности. Первичный исход достигнут в 18,1% случаев в группе интенсивного контроля и в 20,0% – в группе стандартного контроля ($p = 0,013$). Интенсивная терапия достоверно не снижала риск макрососудистых осложнений (отношение рисков (ОР) 0,94, $p = 0,32$). Различия по первичному исходу были связаны главным образом с меньшим числом микрососудистых событий, в частности диабетической нефропатии. Частота последней уменьшилась приблизительно на 20%. Таким образом, исследование ADVANCE продемонстрировало безопасность Диабетона МВ у больных СД 2 типа с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском [16]. В продленной десятилетней фазе исследования – ADVANCE-ON была отмечена долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность интенсивной терапии. Особого внимания заслуживают результаты в отношении развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Так, в группе интенсивной терапии зафиксировано 29 таких случаев, стандартной – 53 (ОР 0,54, $p < 0,01$) [17, 18].

В датском исследовании STENO-2 приняли участие 160 пациентов с СД 2 типа, микроальбуминурией и высоким сердечно-сосудистым риском. Они получали либо стандартное лечение, либо интенсивное (метформин или гликлазид) для

поддержания уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$ [19]. За восемь лет наблюдения зарегистрировано 118 сердечно-сосудистых событий – 85 у 35 пациентов группы стандартного лечения и 33 у 19 больных группы интенсивного лечения [20, 21].

Таким образом, результаты исследований ADVANCE и STENO-2 свидетельствуют о преимуществах одномоментной интенсивной коррекции нескольких факторов риска у больных СД 2 типа. Однако они не отвечают на вопрос: какой компонент был наиболее полезным с точки зрения снижения частоты развития осложнений?

В обзорах и метаанализах контролируемых исследований также доказана сердечно-сосудистая безопасность Диабетона МВ и глимепирида по сравнению с глибенкламидом [22, 23].

Не меньший интерес представляет сердечно-сосудистая безопасность современных инновационных пероральных сахароснижающих препаратов: ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2). Оценка их сердечно-сосудистой безопасности проводилась в пяти исследованиях – в трех с ингибиторами ДПП-4 и двух с ингибиторами НГЛТ-2. Для саксаглиптина (SAVOR-TIMI), ситаглиптина (TECOS) и алоглиптина (EXAMINE) [24–26] частота достижения первичной конечной точки достоверно не отличалась от таковой плацебо. Однако частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у получавших саксаглиптин по сравнению с принимавшими плацебо достоверно повысилась, у принимавших алоглиптин отмечена тенденция к таковому. Лишь в группе ситаглиптина она была аналогичной группе плацебо.

В исследованиях EMPA-REG OUTCOME и CANVAS ингибиторы НГЛТ-2 эмпаглифлозин и канаглифлозин в отличие от плацебо продемонстрировали кардиопротективный эффект [27, 28]. Однако необходимо отметить, что на фоне канаглифлозина достоверно повышался риск ампутации конечностей.



В вышеперечисленных исследованиях помимо указанных выше препаратов пациенты получали метформин (66,2–81,6%) и/или ПСМ (40,2–46,5%).

В 2019 г. должно завершиться исследование CAROLINA, которое позволит получить данные о сердечно-сосудистых исходах на фоне применения ПСМ (глимепирида) и ингибитора ДПП-4 (линаглиптина).

Эффективность в виде комбинированной и монотерапии

Монотерапия метформином не всегда приводит к достижению целевых показателей углеводного обмена, и даже при достижении таковых результат со временем ускользает. Как следствие, возникает потребность в комбинированной терапии. В ряде метаанализов и обзоров была изучена эффективность разных классов антидиабетических препаратов у больных СД 2 типа с недостаточным контролем углеводного обмена на фоне метформина. Полученные данные свидетельствуют, что значимые различия между разными классами препаратов в отношении снижения уровня HbA1c отсутствуют [29, 30]. Однако, согласно результатам систематического обзора 218 рандомизированных клинических исследований с участием около 79 тыс. пациентов, разные классы сахароснижающих препаратов различаются в отношении достижения HbA1c < 7% [31]. Наиболее эффективными оказались метформин и ПСМ. Так, количество пациентов с HbA1c < 7% в этих двух группах достигло 42 и 48%. В то же время в группах ингибиторов ДПП-4 и глинидов таковых насчитывалось 39%, глитазонов – 33%, ингибиторов альфа-глюкозидазы – 26%. При сравнении эффективности в отношении снижения HbA1c различий между ПСМ в отдельности и плацебо не выявлено [29, 32]. В то же время, согласно результатам метаанализа рандомизированных клинических исследований, ПСМ более выражено снижали уровень HbA1c, чем ингибиторы ДПП-4 [33].

Определить время дебюта СД 2 типа, как правило, достаточно сложно. Поэтому можно предположить, что влияние гипергликемии на организм было длительным, особенно у пациентов с исходно высоким уровнем HbA1c. В этой связи особый интерес представляют результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого клинического исследования ADOPT с участием 4360 больных [34]. В нем изучали эффективность росиглитазона, метформина и глибенкламида в качестве начальной монотерапии у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа. Через пять лет кумулятивная частота вторичной неэффективности терапии для метформина составила 21%, глибенкламида – 34%, росиглитазона – 15%. В исследовании ADVANCE стратегия интенсивного лечения с использованием Диабетона МВ характеризовалась более длительным гликемическим контролем (в течение пяти лет) с достижением HbA1c ≤ 6,5%. При этом у четырех из каждой пятерки пациентов был достигнут уровень HbA1c ≤ 7,0% [16].

Оценке эффективности ПСМ и ингибиторов ДПП-4 в отношении HbA1c в течение длительного периода времени (26, 52 и до 104 недель) был посвящен метаанализ восьми рандомизированных клинических исследований [35]. По сравнению с ПСМ ингибиторы ДПП-4 ассоциировались с меньшим снижением уровня HbA1c с 24–28-й по 104-ю неделю (средняя разница -0,16% при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -0,21– -0,11 (p < 0,001)) и с 52-й по 104-ю неделю (средняя разница -0,06% (95% ДИ -0,10 – -0,02), p = 0,001) [36]. В то же время в метаанализе 12 рандомизированных клинических исследований ингибиторов ДПП-4 (длительность применения – до 108 недель) показано, что эффективность такой терапии в отношении HbA1c уменьшалась в течение второго года лечения [37]. Надо признать, что двухлетний период оценки длительности эффекта сахароснижающей терапии, используемый в большинстве исследований, признается относи-

тельно небольшим. В настоящее время проводится исследование GRADE, в котором в течение четырех лет у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа оценивается гликемический контроль на фоне комбинации ПСМ, ингибиторов ДПП-4, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и базального инсулина, которые добавили к метформину [38].

Сахароснижающий эффект ПСМ (глимепирида и глипизида при их дополнении к метформину) также сравнивали с ингибиторами НГЛТ-2. Аналогичных исследований с гликлазидом не проводилось. В одно из таких исследований было включено 1549 пациентов, которые получали эмпаглифлозин или глимепирид [39]. Разницу средних уровней HbA1c по сравнению с исходными значениями оценили через два года, хотя исследование было рассчитано на четыре. Она составила -0,11% (95% ДИ -0,19– -0,02), p = 0,0153) в пользу эмпаглифлозина. В другом исследовании у 814 больных СД 2 типа оценивали эффективность дапаглифлозина и глипизида [40]. Через четыре года отмечено стойкое снижение уровня HbA1c на фоне дапаглифлозина. Разница составила -0,30% (95% ДИ -0,51– -0,09). Получены также данные об отсутствии достоверной разницы в снижении HbA1c между ПСМ и глитазоном при их добавлении к метформину [15, 41].

Влияние на массу тела

С момента выпуска на фармацевтический рынок ПСМ активно обсуждается вопрос об их влиянии на массу тела. Установлено, что монотерапия ПСМ способствует увеличению массы тела на 1,5–2,5 кг [42]. Аналогичные результаты зафиксированы в исследовании UKPDS. Так, у пациентов, получавших ПСМ, масса тела в первый год лечения увеличилась больше, чем у лиц на диетотерапии, – хлорпропамид и глибенкламид +2,6 и +1,7 кг соответственно [12]. Однако через год данная тенденция уже не наблюдалась, а через три-четыре года масса

эндокринология



тела стабилизировалась [43]. В исследовании ADOPT в первый год монотерапии глибуридом масса тела повысилась на 1,6 кг, однако в дальнейшем стабилизировалась [33]. В исследовании ADVANCE за период наблюдения в группе интенсивного контроля гликемии масса тела у пациентов в среднем увеличилась лишь на 0,7 кг ($p < 0,001$ по сравнению с группой стандартного контроля гликемии) [16]. В целом прибавка массы тела при интенсивном лечении гликлазидом МВ была минимальной – 0,1 кг за пять лет наблюдения [44]. Анализ результатов исследования RECORD свидетельствует, что у пациентов, включенных в группу интенсивного лечения «метформин + ПСМ», масса тела не увеличилась [41]. В ходе пятилетнего наблюдения отмечено, что добавление к метформину ПСМ не приводило к изменению массы тела, однако добавление к ПСМ метформина способствовало ее снижению на 1,5 кг. Данный тренд наблюдался и в исследовании TOSCA [15].

Риск гипогликемии

Ятрогенная гипогликемия является серьезным препятствием для интенсификации терапии больных СД 2 типа. Особенности механизма действия ПСМ обуславливают необходимость учета таковой. Результаты многоцентровых сравнительных исследований свидетельствуют о различии степени риска развития гипогликемии у разных препаратов ПСМ. Это зависит прежде всего от их избирательности и обратимости связывания с рецептором SUR-1 на бета-клетках поджелудочной железы [45–47]. Длительно действующие и образующие активные метаболиты препараты сульфонилмочевины (глибенкламид и глимепирид) повышают риск пролонгированной и тяжелой гипогликемии, особенно у пожилых пациентов [48, 49]. Достоверно низким оказался риск гипогликемий на фоне применения глипизиды и гликлазида, что обусловлено их способностью распадаться до неактивных метаболитов.

В ряде метаанализов, в которых сравнивали глибенкламид с другими ПСМ, при лечении глибенкламидом зафиксировано повышение ОР любых эпизодов гипогликемии в 1,4 раза, тяжелых гипогликемий – более чем в 4,7 раза [46]. Выявлено также, что при сопоставимом снижении уровня HbA1c (от -0,66 до -0,84%) добавление к метформину гликлазида ассоциировалось с наименьшим риском гипогликемий любой степени тяжести по сравнению с добавлением глибенкламида (ОР 0,40 (95% ДИ 0,13–1,27)), глимепирида (ОР 0,21 (95% ДИ 0,03–1,48)) и глипизиды (ОР 0,22 (95% ДИ 0,05–0,96)) [50].

При проведении метаанализа рандомизированных клинических исследований в отношении частоты возникновения гипогликемий на фоне препаратов сульфонилмочевины установлено, что гипогликемии при уровне глюкозы в крови $\leq 3,1$ ммоль/л отмечались у 10,1% пациентов, получавших любой препарат данного класса (95% ДИ 7,3–13,8%), и лишь у 1,4% пациентов, получавших гликлазид (95% ДИ 0,8–2,4%) [47]. Тяжелая гипогликемия зафиксирована у 0,8% пациентов, получавших любой ПСМ (95% ДИ 0,5–1,3%), и лишь у 0,1% – гликлазид (95% ДИ 0,0–0,7%). Результаты метаанализов рандомизированных клинических исследований подтвердили достоверно низкий риск гипогликемий у пациентов, получавших гликлазид, по сравнению с больными, принимавшими другие препараты сульфонилмочевины (ОР 0,47 (95% ДИ 0,77–0,70), $p = 0,004$) [32].

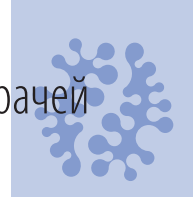
В исследовании GUIDE гликлазид МВ и глимепирид были одинаково эффективными в улучшении контроля глюкозы крови, однако количество эпизодов гипогликемии на фоне первого было практически на 50% меньше, чем на фоне второго [51].

В исследовании ADVANCE стратегия интенсивного лечения на основе гликлазида МВ по сравнению со стандартной терапией ассоциировалась с низким риском тяжелых гипогликемий – один тяжелый эпизод гипогликемии у 2,7% па-

циентов против 1,5% [16]. В то же время в исследованиях ACCORD и VADT частота тяжелых эпизодов гипогликемий в группах интенсивного контроля составила 16,2 и 21,2% соответственно [52, 53]. Установлено, что в период Рамадана риск эпизодов тяжелых гипогликемий повышается в 7,5 раза [54, 55]. У 1024 лиц с СД 2 типа, постившихся в этот период, частота гипогликемий при лечении препаратами сульфонилмочевины – глибенкламидом, глимепиридом и гликлазидом МВ, а также ингибитором ДПП-4 ситаглиптином составила 19,7, 12,4, 6,6 и 6,7% соответственно [56]. Это свидетельствует о безопасности Диабетона МВ даже по сравнению с ингибитором ДПП-4. Необходимо отметить, что во время постов сахароснижающая терапия должна проводиться под тщательным контролем гликемии и с соблюдением всех врачебных рекомендаций [55–57].

Нефропротекция

Сахарный диабет является ведущей причиной развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности [58], поэтому остро стоит вопрос о приемлемости применения препаратов того или иного класса для лечения больных с нарушенной функцией почек. Использование большинства антидиабетических препаратов лимитировано скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Возможность использования ПСМ зависит от степени поражения почек и риска развития гипогликемических состояний [59]. Препараты сульфонилмочевины, распад которых сопровождается образованием активных метаболитов (глибенкламид, глимепирид), повышают риск развития гипогликемий по мере снижения СКФ. Поэтому глибенкламид предпочтительно назначать пациентам только с нормальной функцией почек или хронической почечной недостаточностью легкой степени (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²), у лиц с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² он должен применяться с осторожностью, а у лиц с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² он должен быть отменен. В то же



время глимепирид в более низкой дозе может применяться при СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² [50]. Гликлазид и глипизид расщепляются до неактивных метаболитов, в связи с чем у пациентов с почечной недостаточностью риск развития гипогликемий низкий. Данные препараты могут применяться при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² при условии тщательного наблюдения за пациентами [60]. Особенно это относится к гликлазиду, который подобно ингибиторам ДПП-4 можно использовать на первой – третьей стадиях хронической болезни почек (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м²), а в сниженной дозе – у пациентов с тяжелой хронической болезнью почек [50, 61]. Согласно результатам исследований, интенсивный контроль гликемии в группе гликлазида МВ привел к снижению риска микроальбуминурии на 9% (p = 0,01), макроальбуминурии на 30% (p < 0,001), развития или ухудшения нефропатии на 21% (p = 0,006) и терминальной стадии хронической почечной недостаточности на 65% (p = 0,02) [62]. Кроме того, интенсивное снижение уровня глюкозы, основанное на применении гликлазида МВ, способствовало регрессу альбуминурии на одну стадию у 62% лиц, при этом у большинства пациентов была достигнута нормаальбуминурия. Преимущества интенсивного контроля гликемии с помощью гликлазида МВ в отношении недостижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности сохранялись в течение десяти лет от начала лечения [12]. При назначении ингибиторов НГЛТ-2 следует учитывать, что их способность блокировать реабсорбцию глюкозы зависит от адекватной функции почек, поэтому они противопоказаны пациентам с СКФ < 45–60 мл/мин/1,73 м².

Место производных сульфонилмочевины в современных алгоритмах лечения

Результаты систематических обзоров и метаанализов способствовали признанию сахароснижающей эффективности ПСМ.

В авторитетных национальных и международных руководствах эффективность метформина, ПСМ, глитазонов и агонистов рецепторов ГПП-1 характеризуется как высокая – по сравнению с промежуточной эффективностью ингибиторов ДПП-4 и НГЛТ-2 [63]. В обновленных в 2018 г. международных руководствах, таких как стандарты лечения Американской диабетической ассоциации, ПСМ рассматриваются в качестве дополнительных средств к метформину у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями после неуспешного применения препаратов с доказанными преимуществами в отношении сердечно-сосудистого риска. ПСМ остаются препаратами второй линии, при условии добавления их к метформину, у больных без сердечно-сосудистых заболеваний [64–66].

В ряде национальных руководств ПСМ дифференцируются в зависимости от класса. В частности, эксперты Королевской коллегии врачей общей практики и диабетологов Австралии, Итальянского общества диабетологов, Общества эндокринологии, метаболизма и диабета Южной Африки выделили гликлазид как препарат с более низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, гипогликемий и нейтральный в отношении массы тела [67–70].

В рекомендациях Инициативной группы по качеству лечения и исходам при болезнях почек Национального почечного фонда отмечается, что гликлазид МВ 60 мг является наиболее предпочтительным среди ПСМ у пациентов с хронической почечной недостаточностью [71].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в примерном перечне основных лекарственных средств рекомендуют использовать метформин и гликлазид МВ у пациентов с СД 2 типа [72]. Необходимо напомнить, что рекомендации ВОЗ (2018) являются основополагающими для большинства стран, где доступность и стоимость остаются ключевыми факторами при принятии решения о выборе лечения.

В консенсусе Федерации эндокринных обществ Южной Азии ПСМ рассматриваются как предпочтительные средства второй линии после метформина [73]. В рекомендациях Канадской ассоциации диабетологов (2013) гликлазид фигурирует как препарат с наименьшей частотой гипогликемий [74]. Важно подчеркнуть, что в самых последних рекомендациях – совместный консенсус Европейской ассоциации по изучению диабета и Американской диабетической ассоциации – ПСМ указаны в качестве препаратов второй линии у пациентов без тяжелого коморбидного фона, то есть без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза или хронической почечной недостаточности.

Вывод

Медико-социальная значимость СД 2 типа обуславливает остроту вопроса о достижении целевых показателей гликемии. Для достижения таковых в первую очередь следует придерживаться персонализированного подхода к лечению.

Во всех национальных и международных алгоритмах лечения больных СД 2 типа препаратом первого выбора является метформин, при условии хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний к применению.

В настоящее время в России для лечения СД используется семь классов препаратов, как пероральных, так и инъекционных, в том числе инновационных. Столь широкий выбор требует от врачей глубоких знаний и умений при выработке тактики лечения.

Несмотря на внедрение в клиническую практику инновационных препаратов, производные сульфонилмочевины сохраняют свое значение как препараты второй и третьей линии в силу доказанной эффективности и безопасности, огромного клинического опыта использования, простоты применения, возможности комбинировать их с другими сахароснижающими препаратами, а также низкой стоимости.

Эндокринология



Учитывая, что СД 2 типа является эквивалентом сердечно-сосудистой патологии, у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболе-

ваниями предпочтение следует отдавать препаратам с доказанным положительным влиянием на сердечно-сосудистые конечные точки. Диабетон МВ во

многих исследованиях доказал кардиобезопасность, нефропротекцию, низкий риск гипогликемий и нейтральность в отношении массы тела. ☼

Литература

1. IDF // www.idf.org/2017.
2. *Aguilar-Bryan L., Nichols C.G., Wechsler S.W. et al.* Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion // *Science*. 1995. Vol. 268. № 5209. P. 423–426.
3. *Gribble F.M., Tucker S.J., Seino S., Ashcroft F.M.* Tissue specificity of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and beta-cell K(ATP) channels // *Diabetes*. 1998. Vol. 47. № 9. P. 1412–1418.
4. *Ashcroft F.M., Gribble F.M.* Tissue-specific effects of sulfonylureas: lessons from studies of cloned K(ATP) channels // *J. Diabetes Complications*. 2000. Vol. 14. № 4. P. 192–196.
5. *Wascher T.C., Boes U.* Forearm vascular reactivity is differentially influenced by gliclazide and glibenclamide in chronically treated type 2 diabetic patients // *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 2005. Vol. 25. № 1. P. 40–46.
6. *Sawada F., Inoguchi T., Tsubouchi H. et al.* Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic beta-cell line, MIN6 // *Metabolism*. 2008. Vol. 57. № 8. P. 1038–1045.
7. *Noda Y., Mori A., Cossins E., Packer L.* Gliclazide scavenges hydroxyl and superoxide radicals: an electron spin resonance study // *Metabolism*. 2000. Vol. 49. № 2. Suppl. 1. P. 14–16.
8. *Fava D., Cassone-Faldetta M., Laurenti O. et al.* Gliclazide improves anti-oxidant status and nitric oxide-mediated vasodilation in type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2002. Vol. 19. № 9. P. 752–757.
9. *Harrower A.D.* Efficacy of gliclazide in comparison with other sulphonylureas in the treatment of NIDDM // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1991. Vol. 14. Suppl. 2. P. S65–67.
10. *Satoh J., Takahashi K., Takizawa Y. et al.* Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005. Vol. 70. № 3. P. 291–297.
11. FDA. Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes 2008 // www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf.
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
13. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
14. *Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
15. *Vaccaro O., Masulli M., Nicolucci A. et al.* Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5. № 11. P. 887–897.
16. *ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
17. *Zoungas S., Chalmers J., Neal B. et al.* Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 15. P. 1392–1406.
18. *Wong M.G., Perkovic V., Chalmers J. et al.* Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 5. P. 694–700.
19. *Gaede P., Vedel P., Parving H.H., Pedersen O.* Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study // *Lancet*. 1999. Vol. 353. № 9153. P. 617–622.
20. *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.
21. *Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 6. P. 580–591.
22. *Simpson S.H., Lee J., Choi S. et al.* Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol. 3. № 1. P. 43–51.
23. *Pop L.M., Lingvay I.* The infamous, famous sulfonylureas and cardiovascular safety: much ado about nothing? // *Curr. Diab. Rep.* 2017. Vol. 17. № 12. P. 124.
24. *Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.
25. *Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al.* Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (TECOS) // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.
26. *White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1327–1335.
27. *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.
28. *Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. № 7. P. 644–657.



Контроль СД 2 типа с самого начала и на долгие годы



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

* Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.
 АО «Сервье», 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7, тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru



29. *McIntosh B., Cameron C., Singh S.R. et al.* Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // *Open. Med.* 2012. Vol. 6. № 2. P. e62–e74.
30. *Phung O.J., Scholle J.M., Talwar M., Coleman C.I.* Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes // *JAMA.* 2010. Vol. 303. № 14. P. 1410–1418.
31. *Esposito K., Chiodini P., Bellastella G. et al.* Proportion of patients at HbA1c target < 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 3. P. 228–233.
32. *Chan S.P., Colagiuri S.* Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015. Vol. 110. № 1. P. 75–81.
33. *Zhang Y., Hong J., Chi J. et al.* Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulphonylureas – a meta-analysis from randomized clinical trials // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014. Vol. 30. № 3. P. 241–256.
34. *Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 23. P. 2427–2443.
35. *Chen K., Kang D., Yu M. et al.* Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of long-term randomized controlled trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. № 4. P. 1029–1033.
36. *Colagiuri S., Matthews D., Leiter L.A. et al.* The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: a comparison with other sulphonylureas and newer oral antihyperglycemic agents // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. Vol. 143. P. 1–14.
37. *Esposito K., Chiodini P., Maiorino M.I. et al.* Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials // *BMJ Open.* 2014. Vol. 4. № 6. P. e005442.
38. *Nathan D.M., Buse J.B., Kahn S.E. et al.* Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE) // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 8. P. 2254–2261.
39. *Ridderstrale M., Andersen K.R., Zeller C. et al.* Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. Vol. 2. № 9. P. 691–700.
40. *Del Prato S., Nauck M., Duran-Garcia S. et al.* Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 6. P. 581–590.
41. *Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H. et al.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9681. P. 2125–2135.
42. *Nichols G.A., Gomez-Camirero A.* Weight changes following the initiation of new anti-hyperglycaemic therapies // *Diabetes Obes. Metab.* 2007. Vol. 9. № 1. P. 96–102.
43. *Turner R., Cull C., Holman R.* United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 124. № 1. Pt. 2. P. 136–145.
44. *Zoungas S., Chalmers J., Kengne A.P. et al.* The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 89. № 2. P. 126–133.
45. *Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H.* Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2001. Vol. 17. № 6. P. 467–473.
46. *Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C. et al.* A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 2. P. 389–394.
47. *Schopman J.E., Simon A.C., Hoefnagel S.J. et al.* The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulphonylureas: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014. Vol. 30. № 1. P. 11–22.
48. *Tessier D., Dawson K., Tfetrault J.P. et al.* Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly // *Diabet. Med.* 1994. Vol. 11. № 10. P. 974–980.
49. *Holstein A., Plaschke A., Hammer C., Egberts E.H.* Characteristics and time course of severe glimepiride-versus glibenclamide-induced hypoglycaemia // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 59. № 2. P. 91–97.
50. *Ioannidis I.* Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough? // *World J. Diabetes.* 2014. Vol. 5. № 5. P. 651–658.
51. *Scherthaner G., Grimaldi A., Di M.U. et al.* GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // *Eur. J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 34. № 8. P. 535–542.
52. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E. et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
53. *Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
54. *Salti I., Benard E., Detournay B. et al.* A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. № 10. P. 2306–2311.
55. *Diabetes and Ramadan: Practical Guidelines.* IDF, 2016.
56. *Al Sifri S., Basiounny A., Eghtay A. et al.* The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes



- treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2011. Vol. 65. № 11. P. 1132–1140.
57. *Hassanein M., Abdallah K., Schweizer A.* A double-blind, randomized trial, including frequent patient-physician contacts and Ramadan-focused advice, assessing vildagliptin and gliclazide in patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: the STEADFAST study // *Vasc. Health Risk Manag.* 2014. Vol. 10. P. 319–326.
 58. *Bailey R.A., Wang Y., Zhu V., Rupnow M.F.* Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging // *BMC Res. Notes.* 2014. Vol. 2. № 7. P. 415.
 59. *Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. et al.* Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. № 6. P. 1121–1127.
 60. *Scheen A.J.* Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2013. Vol. 9. № 5. P. 529–550.
 61. *Scheen A.J.* Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes // *Clin. Pharmacokinet.* 2015. Vol. 54. № 1. P. 1–21.
 62. *Perkovic V., Heerspink H.L., Chalmers J. et al.* Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes // *Kidney Int.* 2013. Vol. 83. № 3. P. 517–523.
 63. *American Diabetes Association.* 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 // *Diabetes Care.* 2018. Vol. 41. Suppl. 1. P. S86–S104.
 64. *National Institute for Health and Care Excellence.* Type 2 diabetes in adults: management. Clinical Guideline Update (NG28), 2015 // www.nice.org.uk/guidance/ng28.
 65. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.
 66. *Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al.* Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 executive summary // *Endocr. Pract.* 2016. Vol. 22. № 1. P. 84–113.
 67. *Rutten G., de Grauw W., Nijpels G. et al.* NHG-standaard diabetes mellitus type 2 (derde herziening) // *Huisarts Wet.* 2013. Vol. 56. № 10. P. 512–525.
 68. A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes. A position statement of the Australian Diabetes Society. Australia: Australian Diabetes Society, 2016.
 69. *Associazione Medici Diabetologi (AMD), Societa Italiana di Diabetologia (SID).* Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2014 // www.standarditaliani.it.
 70. SEMDSA 2017 Guidelines for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus // JEMDSA. 2017. Vol. 22. № 1. Suppl. 1. P. S1–S196.
 71. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 49. № 2. Suppl. 2. P. S12–S154.
 72. 20th WHO Model List of Essential Medicines, 2017.
 73. *Kalra S., Aamir A.H., Raza A. et al.* Place of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: a consensus statement // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 19. № 5. P. 577–596.
 74. *Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Cheng A.Y.* Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction // *Can. J. Diabetes.* 2013. Vol. 37. Suppl. 1. P. S1–3.

Diabeton MR in National and International Recommendations

A.M. Mkrtumyan

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

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

Type 2 diabetes mellitus has become a kind of epidemic due to the scale of its spread. This non-infectious disease is characterized by serious complications with poor management. Currently, seven classes of antidiabetic drugs are used to control glycemia in Russia, among which sulphonylurea derivatives occupy the special place.

The article discusses preparations of sulphonylurea derivatives, which differ not only in relation to the risk of hypoglycemia, but also the profiles of cardiovascular and renal safety.

Special attention is paid to one of the safest and most effective drugs of this group – Diabeton MR (modified release gliclazide). The peculiarities of its pharmacokinetic, the dosage, absorption rate, binding affinity with the specific receptor, the structural features that conditioned the antioxidant activity. Provided the comparison with products of the newest classes of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose cotransporter 2.

Key words: diabetes mellitus type 2, sulphonylurea derivatives, Diabeton MR (Diamicon MR), gliclazide, inhibitors of dipeptidyl peptidase 4, inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2

Эндокринология



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

² Национальный
медицинский
исследовательский
центр эндокринологии

Болезнь Грейвса: современные подходы к лечению

Е.В. Бирюкова¹, Н.М. Платонова²

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

Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) – одно из наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы. В статье рассматриваются этиология, патогенез и клиническая картина заболевания, а также методы его диагностики и лечения.

В настоящее время лабораторная диагностика тиреотоксикоза основывается на клинической симптоматике, повышении концентраций свободных тироксина, трийодтиронина и неопределяемом уровне тиреотропного гормона. Для лечения болезни Грейвса используют медикаментозные и хирургические методы, а также радиоiodтерапию.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, сердечно-сосудистые нарушения, тиреостатики

Введение

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) влияют на все обменные процессы. Не случайно их наличие ассоциируется с серьезными изменениями во многих системах организма, ухудшением прогноза и качества жизни пациентов [1, 2]. Именно поэтому крайне важно знать клинические проявления патологий щитовидной железы, принципы их диагностики и методы лечения.

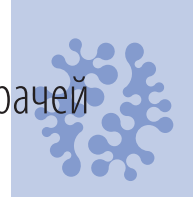
Приходится констатировать, что до сих пор в отношении заболеваний ЩЖ существует терминологическая путаница. В литературе для их обозначения используются два термина – «тиреотоксикоз» и «гипертиреоз». Однако эти понятия не являются тождественными. В частности, гипертиреоз – одна из частых причин тиреотоксикоза.

Под гипертиреозом следует понимать состояние, обусловленное как избыточным синтезом, так и избыточной секрецией тиреоидных гормонов (тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3)). Его можно рассматривать как гиперфункцию ЩЖ, например при диффузном токсическом зобе (ДТЗ).

При тиреотоксикозе не всегда наблюдается гиперфункция ЩЖ. Данная патология может быть обусловлена воспалительными процессами в ЩЖ, сопровождающимися деструкцией фолликулов и выбросом готовых запасов тиреоидных гормонов. Такой вариант развивается при подостром (тиреоидит де Кервена), послеродовом, безболевым и цитокин-индуцированном тиреоидитах, тиреотоксической фазе хронического аутоиммунного тиреоидита,

а также при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2 типа. Передозировка препаратами, содержащими тиреоидные гормоны (в частности, супрессивная терапия), приводит к развитию искусственных форм тиреотоксикоза (табл. 1).

Диагностика тиреотоксикоза основывается на клинической симптоматике, повышении концентраций свободных Т4 и Т3 (св. Т4 и св. Т3) и неопределяемом уровне тиреотропного гормона (ТТГ). В случае низкого уровня ТТГ и повышения хотя бы одной из фракций тиреоидных гормонов устанавливается диагноз «манифестный тиреотоксикоз», если обе фракции находятся в пределах нормы – «субклинический тиреотоксикоз». Следующим этапом диагностики является поиск этиологического фактора – триггера заболевания. Дифференциальная диагностика тиреотоксикоза предполагает определение антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ). Из инструментальных методов наиболее простым и информативным считается ультразвуковое исследование (УЗИ), позволяющее с высокой точностью определить объем ЩЖ, экзогенность ее структуры, наличие узлов и особенности кровотока, а также скинтиграфия ЩЖ с ¹³¹I или ^{99m}Tc, отражающая функциональную активность тиреоидной ткани [3, 4].



Болезнь Грейвса

Тиреотоксикоз является основным проявлением болезни Грейвса, известной так же, как ДТЗ.

Болезнь Грейвса представляет собой системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки АТ-рТТГ (иммуноглобулина (Ig) G) и клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (офтальмопатией, пре-тибиальной микседемой, акропатией, поражением сердечно-сосудистой системы и др.) [2, 5]. Патология чаще развивается у женщин, чем у мужчин. Так, соотношение женщин и мужчин с болезнью Грейвса варьируется от 5:1 до 10:1 [6].

Этиология и патогенез

Развитие болезни Грейвса связывают с врожденным дефектом специфических Т-лимфоцитов. Вследствие срыва иммунологической толерантности происходит активация В-лимфоцитов, продуцирующих тиреостимулирующие иммуноглобулины – АТ-рТТГ. Связывание стимулирующих антител с рецептором ТТГ приводит к его активации. Как следствие, повышается продукция гормонов тиреоцитами и развиваются клинические проявления тиреотоксикоза [7, 8]. В отличие от большинства других аутоиммунных заболеваний эндокринных желез (сахарного диабета 1 типа, гипокортицизма) при болезни Грейвса происходит не разрушение, а стимуляция органа-мишени (гипертиреоз). Основным секреторным продуктом ЩЖ остается Т4, однако нередко нарастает и соотношение Т3/Т4. По мере усиления продукции тиреоидных гормонов их свободные фракции увеличиваются [9, 10]. Наследуемое нарушение иммунологической толерантности может способствовать выживанию и пролиферации отдельных лимфоцитов, ответственных за аутоиммунную реакцию против тиреоцитов, а также секреции ими IgG в ответ на факторы внешней среды. Среди триггерных факторов обсуждается роль вирусной инфекции, стрессов,

курения. В частности, эмоциональный стресс приводит к усилению секреции кортизола, при этом подавляется активность Т-лимфоцитов. В результате аутореактивные лимфоциты освобождаются от их супрессорного влияния и могут проявлять свою активность в полной мере. Речь, в частности, идет о синтезе и продукции тиреоид-стимулирующих иммуноглобулинов. Курение повышает риск развития заболевания практически вдвое [11].

Нередко болезнь Грейвса ассоциируется с другой аутоиммунной патологией, например с перници-

озной анемией, алопецией, витилиго, миастенией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.

Симптомы тиреотоксикоза

При тиреотоксикозе происходят изменения практически всех видов обмена, однако наиболее выраженными являются нарушения жирового обмена. Это отражается на работе многих систем и органов, прежде всего сердечно-сосудистой, пищеварительной и других эндокринных желез помимо ЩЖ (табл. 2).

Симптомы заболевания развиваются и прогрессируют достаточно быстро [12].

Таблица 1. Виды тиреотоксикоза и причины, их обуславливающие

Вид тиреотоксикоза	Причины
Состояния, сопровождающиеся гиперпродукцией тиреоидных гормонов ЩЖ	Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) Многоузловой токсический зоб Токсическая аденома ЩЖ Йод-индуцированный тиреотоксикоз ТТГ-секретирующая аденома гипофиза
Состояния, сопровождающиеся гиперпродукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ	Тератома яичника (овариальная струма) Функционально активные метастазы рака ЩЖ
Состояния, сопровождающиеся деструкцией тканей ЩЖ	Подострый тиреоидит Безболевого тиреоидит Аутоиммунный тиреоидит Тиреоидит, индуцированный лекарственными средствами (амиодарон, соли лития, интерферон альфа, интерлейкин 2, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)
Ятрогенный тиреотоксикоз	Передозировка препарата при заместительной терапии гипотиреоза Вследствие введения экзогенных тиреоидных гормонов Профессиональный контакт с тиреоидными гормонами (производство лекарств, ветеринария)

Таблица 2. Влияние избытка тиреоидных гормонов на организм

Обменные процессы/органы и системы	Эффекты
Обмен веществ	Снижение массы тела, плохая переносимость жары, повышенная потливость
Кожа и ее элементы	Теплая влажная кожа, истончение волос, ногтей
Костный метаболизм	Повышение уровня кальция и щелочной фосфатазы в крови, остеопороз
Скелетная мускулатура	Мышечная слабость, гипотрофия
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия, увеличение сердечного выброса, большое пульсовое давление, миокардиодистрофия, мерцательная аритмия
Пищеварительная система	Повышение аппетита, учащенный стул, повышение уровня печеночных трансаминаз
Нервная система	Эмоциональная лабильность, тремор, раздражительность, нарушение сна, быстрая утомляемость
Репродуктивная система	Нарушение менструального цикла, гинекомастия, импотенция, снижение фертильности



Пациенты с тиреотоксикозом нередко наблюдаются врачами других специальностей – кардиологами, терапевтами, гастроэнтерологами и неврологами, к эндокринологам они попадают только при появлении развернутой клинической картины. Так, у лиц пожилого возраста симптомы заболевания часто расценивают как сердечно-сосудистую или онкологическую патологию.

Установлено, что избыток тиреоидных гормонов нарушает сопряжение процессов окисления и фосфорилирования на уровне тканевого дыхания. В результате увеличивается теплопродукция. Повышенная теплоотдача достигается за счет усиленного потоотделения, что выражается определенными клиническими симптомами со стороны кожи (становится мягкой, влажной и бархатистой). Поэтому у большинства пациентов с ДТЗ температура остается нормальной. Подкожно-жировая клетчатка прогрессивно уменьшается на всех участках тела в зависимости от тяжести тиреотоксикоза.

Ускоренный метаболизм сопряжен с повышенным потреблением кислорода различными органами и тканями, что достигается ускорением кровообращения.

Стойкая тахикардия, не зависящая от физической нагрузки, считается одним из главных симптомов тиреотоксикоза. Второй причиной тахикардии является непосредственное воздействие тироксина на сердечную мышцу [13].

Тиреотоксической тахикардии присущи следующие черты:

- ✓ укорочение диастол, вследствие чего усугубляется недостаток кислорода в миокарде;
- ✓ увеличение общего расхода энергии в единицу времени;
- ✓ повышение риска развития эктопических импульсов, что приводит к нарушению сердечного ритма и с течением времени – к сердечно-сосудистой недостаточности.

Чаще всего при ДТЗ развивается мерцание предсердий. Этот симптом настолько патогномичен, что может стать основанием для

обследования больного на предмет тиреотоксикоза.

Недостаточность кровообращения при тиреотоксикозе имеет ряд особенностей. Она развивается по правожелудочковому типу, сохраняются ускоренный кровоток и повышенный сердечный индекс. При тиреотоксикозе редко возникает инфаркт миокарда, что, очевидно, связано с меньшим риском развития атеросклероза и адаптацией миокарда к гипоксии. Увеличение размеров сердца отмечается только при появлении мерцательной аритмии и обусловлено прежде всего дилатацией желудочков.

Признаки гипертрофии левого желудочка на электрокардиограмме отмечаются у трети больных, однако носят функциональный характер (после устранения тиреотоксикоза патологические отклонения исчезают).

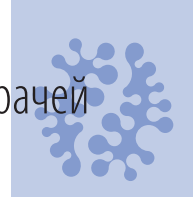
Классическим проявлением заболевания является нарушение ритма сердца – фибрилляция предсердий, причем частота аритмии увеличивается с возрастом. Фибрилляция предсердий сопровождается повышением риска тромбозов [14].

Симптомы со стороны органов зрения многочисленны. К таковым относятся характерный пристальный испуганный взгляд с расширением глазных щелей, увеличенный блеск глаз, редкое мигание, симптом Грефе (при фиксации взгляда на медленно перемещающемся вниз предмете между верхним веком и радужной оболочкой остается белая полоска склеры) и др. Эти проявления, скорее всего, обусловлены повышенным тонусом симпатической нервной системы и исчезают при компенсации тиреотоксикоза.

Наиболее тяжелой патологией, осложняющей течение болезни Грейвса, является эндокринная офтальмопатия (инфильтративная орбитопатия). Это аутоиммунное органоспецифическое заболевание, протекающее с поражением ретробульбарной жировой и соединительной тканей, мышц орбит, зрительного нерва и периорбитальных тканей [15].

Воспалительная экссудация и инфильтрация ретробульбарной клетчатки, а также экстраокулярных мышц приводят к повышению внутриглазного давления с нарушением кровотока в тканях орбит и резкому увеличению объема тканей глазницы с развитием экзофтальма [16, 17]. Ретробульбарный отек обусловлен значительным увеличением продукции гликозаминогликанов фибробластами тканей орбит. Характерными признаками патологии являются светобоязнь, слезотечение, периорбитальные отеки, ощущение инородного тела в глазах, ретроорбитальная боль. К этим симптомам присоединяются диплопия, отечность конъюнктивы, снижение остроты зрения. Значительно ухудшают течение эндокринной офтальмопатии курение и плохо контролируемый тиреотоксикоз. Избыток тиреоидных гормонов оказывает токсическое воздействие и на клетки печени. Они активируют протеолитические цитоплазмы, а также способствуют образованию SH-радикалов, что ведет к нарушению холестеринсинтезирующей, гликогенобразующей, дезинтоксикационной функции печени. Сначала это проявляется низким содержанием холестерина в крови, затем – нарушением углеводного обмена. По мере нарастания тяжести заболевания повышается уровень печеночных трансаминаз. При устранении тиреотоксикоза все нарушения устраняются [12].

Токсическое воздействие тиреоидных гормонов на центральную нервную систему реализуется за счет влияния на клетки и повышения их чувствительности к адреналину и норадреналину. Клиническими признаками тиреотоксической энцефалопатии служат головная боль, эмоциональная лабильность, быстрая психическая истощаемость, неспособность сосредоточиться, нарушение сна. На фоне лечения тиреостатиками все изменения исчезают. В некоторых случаях это может стать дифференциально-диагностическим признаком [18].



Мышечная слабость особенно проявляется при подъеме в гору или по лестнице, вставании с колен или поднятии тяжестей. После нормализации тиреоидного статуса мышечная сила восстанавливается довольно быстро, дольше – мышечная масса.

Вследствие бессонницы и мышечной слабости у таких пациентов нередко развивается чувство усталости.

У больных тиреотоксикозом также наблюдается нарушение кальциево-фосфорного обмена. Потеря кальция и фосфора с мочой значительно повышена относительно нормы. Однако их концентрация в сыворотке крови, как правило, находится в пределах нормы. Остеопороз чаще встречается у женщин пожилого возраста. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что избыточное содержание тиреоидных гормонов оказывает катаболическое воздействие на костную ткань. Рентгенологические признаки напоминают климактерический остеопороз [19].

Репродуктивная система также испытывает негативное влияние избытка тиреоидных гормонов. У мужчин снижается либидо, иногда развивается гинекомастия. Для женщин характерны нарушения менструального цикла, вплоть до аменореи, возможно появление ановуляции.

У пациентов пожилого возраста зоб часто отсутствует или наблюдается небольшое увеличение размеров ЩЖ в сочетании с узловым зобом. Характерно мало- или олигосимптомное течение заболевания [18]. При атипичном течении может наблюдаться выраженная потеря массы тела с явлениями анорексии на фоне общей и прогрессирующей мышечной слабости, что вызывает подозрение на онкологическое заболевание. У пожилых пациентов часто преобладают сердечно-сосудистые нарушения. Поэтому, как отмечалось ранее, все большие с впервые выявленной необъяснимой сердечной недостаточностью или мерцательной аритмией должны быть обследованы на предмет тиреотоксикоза. Следу-

ет также помнить, что в пожилом возрасте метаболические проявления тиреотоксикоза могут быть стертыми, при этом в клинической картине часто преобладают апатия, вялость, депрессия, слабость (апатетический тиреотоксикоз), в других случаях – признаки проксимальной миопатии.

Диагностика и классификация

Диагноз болезни Грейвса, или ДТЗ, ставится на основании вышеизложенных клинических симптомов, высокого уровня тиреоидных гормонов (св. Т₄, св. Т₃) и низкого содержания ТТГ в крови. Повышенный титр АТ-рТТГ – маркера иммуногенного тиреотоксикоза служит доказательством, что причиной тиреотоксикоза является болезнь Грейвса. Сохранение такового на фоне лечения свидетельствует о высоком риске декомпенсации заболевания [3].

Название патологии «диффузный токсический зоб» подразумевает наличие зоба. Тем не менее в ряде случаев объем ЩЖ бывает не увеличен. Поэтому при установлении

диагноза рекомендуется указывать объем ЩЖ в миллилитрах, тем более что ультразвуковая волюметрия широко доступна в клинической практике.

Традиционно тиреотоксикоз классифицируют по степени тяжести (табл. 3). Однако критерии оценки основаны на весьма переменных параметрах (частоте сердечных сокращений, снижении массы тела и т.д.). В связи с этим представляется более целесообразным выделять субклинический, манифестный и осложненный гипертиреоз (табл. 4).

На фоне лечения манифестного или осложненного гипертиреоза возможны декомпенсация, компенсация или рецидив. Эти состояния отражают эффективность проводимых лечебных мероприятий, поэтому должны фиксироваться в клиническом диагнозе.

При проведении дифференциальной диагностики для определения причины тиреотоксикоза большее значение отводится УЗИ, а в ряде случаев скинтиграфии ЩЖ (табл. 5). При болезни Грейвса на-

Таблица 3. Классификация тиреотоксикоза

Степень тяжести тиреотоксикоза	Признаки
Легкая	Умеренное похудание Тахикардия не выше 100 ударов в минуту Ритм сердца не нарушен Функция других эндокринных желез не нарушена
Средняя	Выраженное похудание Тахикардия от 100 до 120 ударов в минуту Кратковременные нарушения ритма сердца Нарушение углеводного обмена Желудочно-кишечные расстройства Нарастание симптомов надпочечниковой недостаточности
Тяжелая	Висцеропатическая, марантическая форма – результат длительно не леченного или плохо леченного тиреотоксикоза На первый план выступают нарушения работы отдельных органов или систем Похудание достигает степени кахексии

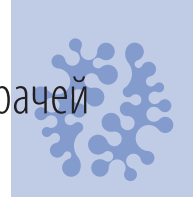
Таблица 4. Клинические формы гипертиреоза

Форма	Признаки
Субклиническая	Явная клиническая симптоматика отсутствует Уровень св. Т ₄ и общего Т ₄ в пределах нормы Уровень ТТГ ниже нормы
Манифестная	Явная клиническая симптоматика Уровень св. Т ₄ и общего Т ₄ повышен Уровень ТТГ ниже нормы
Осложненная	Имеются осложнения, обусловленные дисфункцией ЩЖ, например мерцательная аритмия



Таблица 5. Дифференциальная диагностика тиреотоксикоза

Диагноз	Клинические симптомы	Результаты лабораторного исследования	Результаты визуализации	Комментарии
Болезнь Грейвса	Диффузный зоб, орбитопатия	Уровень ТТГ снижен Уровень св. Т4 и св. Т3, а также АТ-рТТГ повышен	Сцинтиграфия ЩЖ с ¹³¹ I и ^{99m} Tc – усиление захвата РФП (30–50%) Цветное доплеровское картирование при УЗИ – кровоток повышен	Обычно встречается у молодых женщин
Многоузловой/узловой токсический зоб	Многоузловой зоб	Уровень св. Т4 или/и св. Т3 повышен	Несколько функционирующих узлов	Распространен у пожилых лиц в районах с относительным дефицитом йода
Послеродовый тиреоидит и безболевого тиреоидит	Легкий гипертиреоз и небольшой зоб	Уровень св. Т3 и св. Т4 повышен Титр АТ к тиреоидной пероксидазе	Сцинтиграфия ЩЖ с ¹³¹ I и ^{99m} Tc – отсутствие захвата РФП Цветное доплеровское картирование при УЗИ – кровоток снижен	Послеродовый тиреоидит развивается у 3–5% женщин после родов
Подострый тиреоидит	Болезненно увеличенная ЩЖ	Уровень св. Т4 и св. Т3 повышен Скорость оседания эритроцитов > 50 мм/ч	Сцинтиграфия ЩЖ с ¹³¹ I и ^{99m} Tc – отсутствие или очень низкий захват РФП (0–5%)	Сезонность проявления (осень – зима) Дебют заболевания через пять-шесть недель после перенесенной инфекции Исход – выздоровление
Лекарственный тиреотоксикоз	Небольшое увеличение ЩЖ	Уровень св. Т4 и св. Т3 повышен Уровень ТТГ низкий	Сцинтиграфия ЩЖ с ¹³¹ I и ^{99m} Tc – отсутствие или очень низкий захват РФП	Ассоциирован с приемом амиодарона, лития, интерферона альфа, сорафениба и других ингибиторов мультикиназы
Йод-индуцированный тиреотоксикоз	Увеличение ЩЖ	Уровень св. Т4 и св. Т3 повышен	Сцинтиграфия ЩЖ с ¹³¹ I и ^{99m} Tc – отсутствие или очень низкий захват РФП (0–5%)	Гипертиреоз в течение нескольких дней и месяцев после воздействия йода у пациентов с ранее существовавшим заболеванием ЩЖ (многоузловой зоб)
Экзогенный тиреотоксикоз	Симптомы тиреотоксикоза с или без увеличения ЩЖ	Уровень св. Т4 и св. Т3 повышен у пациентов, принимающих Т4 Уровень св. Т3 повышен на фоне низкого уровня св. Т4 у пациентов, принимающих Т3	Сцинтиграфия ЩЖ с ¹³¹ I и ^{99m} Tc – отсутствие или очень низкий захват РФП (0–5%)	Чрезмерное пероральное потребление синтетического гормона в лечебных целях (супрессивная терапия высокодифференцированного рака ЩЖ) либо скрытое использование
Яичниковая струма	Симптомы тиреотоксикоза без увеличения ЩЖ	Уровень св. Т4 и св. Т3 повышен	Увеличение поглощения РФП органами малого таза	Обусловлена гиперфункцией тиреоидной ткани, локализованной в тератоме яичника Редко злокачественная
Пузырный занос и хорионкарцинома	Симптомы тиреотоксикоза с или без увеличения ЩЖ	Уровень св. Т4 и св. Т3 повышен Уровень ТТГ низкий	Сцинтиграфия ЩЖ с ¹³¹ I и ^{99m} Tc – захват РФП повышен (> 30–50%)	В основе патогенеза выработка больших количеств хорионического гонадотропина, обладающего ТТГ-подобной активностью, что может приводить к гиперстимуляции ЩЖ



блюдается снижение экзогенности ткани ЩЖ диффузного характера, увеличение ее объема и усиление кровотока. Диффузное повышение захвата радиофармпрепарата (РФП) при проведении скинтиграфии позволяет отличить болезнь Грейвса от других причин тиреотоксикоза. При функциональной автономии ЩЖ (токсическая аденома, многоузловой токсический зоб) выявляется горячий узел (или узлы) и пониженный захват РФП остальной тканью ЩЖ. Тиреотоксикоз, не связанный с гиперфункцией ЩЖ (при деструктивных тиреоидитах), характеризуется сниженным поглощением РФП [4]. УЗИ орбит, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография могут использоваться для визуализации патологических изменений ретробульбарных тканей.

Методы лечения

Существует несколько методов лечения болезни Грейвса: применение тиреостатических средств (тионамиды), радиоiodтерапия и хирургическое вмешательство. Каждый из них обладает рядом преимуществ и недостатков. Наиболее перспективным методом лечения считается радиоiodтерапия.

Медикаментозная терапия

Независимо от избранного метода воздействия сначала для достижения эутиреоза проводится тиреостатическая терапия. С помощью тиреостатиков удается достичь ремиссии болезни Грейвса у 35–50% пациентов. Длительное консервативное лечение не имеет смысла при больших размерах зоба (объем ЩЖ > 35–40 мл), тяжелых осложнениях тиреотоксикоза, рецидиве тиреотоксикоза через 12–18 месяцев полноценной тиреостатической терапии [20, 21]. Тионамиды (тиамазол, пропилтиоурацил) блокируют синтез тиреоидных гормонов и купируют проявления тиреотоксикоза. Предполагают, что тиреостатики способны оказывать иммуносупрессивное действие (табл. 6). На начальных этапах лечения тиреостатики назначают в мак-

симальных дозах: 30–40 мг/сут тиамазола (1-метил-2-меркаптоимидазол) на два-три приема или 300 мг/сут пропилтиоурацила (6-пропил-2-тиоурацил) на три-четыре приема после еды. Продолжительность действия тиамазола достигает 40 часов, при этом его активность приблизительно в десять раз выше, чем у пропилтиоурацила. На фоне такой терапии через четыре – шесть недель у 90% пациентов с тиреотоксикозом средней тяжести удается достичь компенсации заболевания. Лабораторным признаком таковой служит нормализация уровня св. Т4 (уровень ТТГ еще долго может оставаться сниженным) [22]. С этого момента дозу тиреостатика постепенно снижают до поддерживающей (тиамазол 2,5–10,0 мг/сут, пропилтиоурацил 12,5–50,0 мг/сут). Консервативное лечение обычно продолжается от 12 до 24 месяцев. Чем длительнее тиреостатическая терапия, тем выше вероятность достичь устойчивой ремиссии. При наличии зобогенного эффекта и/или предпосылок к развитию медикаментозного гипотиреоза для поддержания эутиреоидного со-

стояния рекомендуется комбинация тиреостатиков с L-тироксином (25–50 мкг/сут) [23].

Основным недостатком терапии тионамидами является развитие побочных эффектов. Незначительные побочные эффекты, такие как кожные проявления (крапивница, сыпь, зуд), артралгия, наблюдаются примерно у 5% пациентов и, как правило, только в течение первых нескольких недель терапии [24]. При возникновении незначительных кожных реакций возможно назначение антигистаминных препаратов. При наличии стойких умеренных и легких побочных эффектов тиреостатик необходимо отменить и назначить радиоiodтерапию или хирургическое вмешательство. Если последние два метода лечения не показаны, возможен перевод на другое анти-тиреоидное средство [25].

При назначении тиреостатиков больных обязательно информируют о возможности возникновения агранулоцитоза (0,5–0,7% случаев). Для агранулоцитоза характерны симптомы инфекционного заболевания. При их появлении терапию прекращают.

Таблица 6. Медикаментозное лечение болезни Грейвса

Лечение и контроль эффективности	Комментарии
Начальная доза тиамазола первые четыре – восемь недель	20–40 мг/сут
Поддерживающая доза тиамазола: <ul style="list-style-type: none"> ■ монотерапия ■ в комбинации с 25–50 мкг тироксина 	2,5–10,0 мг/сут 10–20 мг/сут
Контроль лечения	Определение уровня ТТГ, св. Т4 (показатели должны быть в пределах нормы) Определение уровня лейкоцитов и тромбоцитов (один раз в семь – десять дней в течение первого месяца терапии, один раз в месяц на фоне поддерживающей дозы)

Таблица 7. Механизм действия основных групп препаратов, используемых при лечении болезни Грейвса

Группа препаратов	Механизм действия, показания
Тиреостатики (тиамазол и пропилтиоурацил)	Ингибирование органификации йода, синтеза Т4 и Т3, конверсии Т4 в Т3 (только пропилтиоурацил)
Глюкокортикостероиды	Ингибирование секреции гормонов, конверсии Т4 в Т3, основные показания – относительная надпочечниковая недостаточность при ДТЗ, сочетание ДТЗ с эндокринной офтальмопатией, лейкопения
Бета-блокаторы	Ингибирование адренергического действия гормонов, конверсии Т4 в Т3, коррекция влияния избытка тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему



В дополнение к антитиреоидным средствам применяются бета-блокаторы, глюкокортикостероиды, седативные средства и сердечные гликозиды, препараты калия (табл. 7).

Бета-блокаторы позволяют сократить период предоперационной подготовки за счет купирования симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы, что достигается прямым воздействием на бета-рецепторы адреналина, а также воздействием на периферический обмен тиреоидных гормонов. Следует подчеркнуть, что для оценки адекватности дозы тиреостатиков нельзя ориентироваться на частоту пульса.

Пациентам с явным тиреотоксикозом бета-адреноблокаторы (Анаприлин 120 мг/сут на три-четыре приема или длительно действующие препараты, например Конкор 5 мг/сут, Атенолол 100 мг/сут однократно) целесообразно назначать до достижения медикаментозного эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок. При тяжелом, длительном тиреотоксикозе и наличии симптомов недостаточности надпочечников показаны глюкокортикостероиды: преднизолон 10–15 мг/сут перорально или гидрокортизон 50–75 мг/сут внутримышечно [26]. Препараты данной группы следует отменять постепенно. Бета-блокаторы следует использовать с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмией и феноменом Рейно. В качестве альтернативы им пока-

заны блокаторы кальциевых каналов [27].

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство было первым и основным методом радикального лечения болезни Грейвса [28]. С появлением в 1940-х и 1950-х гг. тиреостатической терапии и радиоiodтерапии таковое рекомендуют менее 1% экспертов. Однако, по данным последних зарубежных исследований, хирургическое вмешательство вновь стало методом выбора при наличии показаний (против радиоiodтерапии), особенно у пациентов с низким социально-экономическим статусом [29, 30]. В одних случаях оперативное вмешательство рекомендуют сразу после установления диагноза, в других – после консервативного лечения, иногда довольно длительного.

Абсолютными показаниями к хирургическому лечению при диффузном токсическом зобе являются [31, 32]:

- зоб больших размеров с признаками компрессии окружающих органов и анатомических структур, независимо от тяжести тиреотоксикоза;
- сочетание ДТЗ с неопластическими процессами в ЩЖ;
- тяжелая форма течения тиреотоксикоза с нарушениями сердечного ритма по типу мерцательной аритмии;
- непереносимость тиреостатиков;
- отсутствие стойкого эффекта от консервативной терапии в течение двух лет, рецидив заболевания.

Однако нередко возникают ситуации, которые можно расценивать как относительные показания к хирургическому лечению:

- отсутствие квалифицированной эндокринологической помощи по месту жительства пациента;
 - социальные или бытовые условия, исключающие возможность регулярного приема препаратов.
- Хирургическое лечение ДТЗ требует предоперационной подготовки больных. Ее основной целью является достижение эутиреоидного состояния.

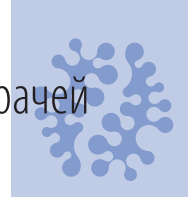
В зависимости от тяжести тиреотоксикоза, объема ЩЖ, наличия сопутствующих заболеваний медикаментозная компенсация тиреотоксикоза достигается в различные сроки с использованием разных доз тиреостатиков. Важно помнить, что плохая компенсация тиреотоксикоза создает угрозу массивного поступления тиреоидных гормонов в кровоток во время операции и развития в раннем послеоперационном периоде тиреотоксического криза – состояния, при котором летальность достигает 60% [33].

Радиоiodтерапия

В ряде случаев (непереносимость тиреостатиков, рецидив ДТЗ, противопоказания к оперативному лечению, связанные с тяжелыми соматическими заболеваниями) терапия радиоактивным йодом (¹³¹I) может рассматриваться как наиболее оптимальный метод лечения (табл. 8). Однако он имеет определенные ограничения. Его нельзя использовать при большом

Таблица 8. Преимущества и недостатки методов лечения болезни Грейвса

Метод лечения	Преимущества	Недостатки
Прием тиреостатиков	Неинвазивный метод Легко корректируется Гипотиреоз развивается редко Можно применять у детей и беременных	Частота рецидивов – 50–70% Побочные реакции Длительное лечение, зобогенный эффект
Оперативное лечение	Быстрое устранение симптомов заболевания Низкая частота рецидивов – менее 5% Высокая эффективность	Инвазивный метод Развитие гипотиреоза – до 70% Осложнения – 3–5% Противопоказано при тяжелой соматической патологии
Радиоiodтерапия	Эффективность Низкая частота рецидива – менее 1% Лучший метод при рецидивах	Развитие гипотиреоза – 80–100% Отсроченный эффект (до шести месяцев) Противопоказана при беременности и лактации, а также при большом объеме ЩЖ (более 50 мл)



объеме ЩЖ и загрудинном расположении зоба. Лечение ^{131}I противопоказано при беременности и грудном вскармливании. Гипотиреоз обычно развивается в течение 6–12 месяцев после введения. Кроме того, в некоторых ситуациях подготовка к радиоiodтерапии требует медикаментозной компенсации тиреотоксикоза с помощью тиреостатиков. Последние отменяют за пять – семь дней до введения ^{131}I [34–39].

Перед проведением терапии радиоактивным йодом лечение тиамазолом оправданно при наличии риска обострения тиреотоксикоза (то есть у тех пациентов, у которых симптоматика выражена или уровень св. Т4 превышает нормальный в два-три раза, у пациентов с сердечно-сосудистыми нарушениями, эндокринной офтальмопатией). Пациенты группы риска перед радиоiodтерапией

также должны получать бета-адреноблокаторы. Однако при агранулоцитозе, аллергической реакции на тиреостатик терапия радиоактивным йодом может быть назначена без предварительной подготовки.

В настоящее время большая часть пациентов с болезнью Грейвса, равно как и с другими формами токсического зоба, в качестве лечения получает именно радиоiodтерапию. Это связано с тем, что метод эффективен, неинвазивен, относительно дешев, лишен тех осложнений, которые могут развиваться во время операции на ЩЖ. Целью радиоiodтерапии является ликвидация тиреотоксикоза путем разрушения гиперфункционирующей ткани ЩЖ. При ДТЗ надлежащая активность ^{131}I должна быть назначена однократно (10–15 мКи) с целью достижения у пациентов гипотиреоза. После-

дующее наблюдение включает определение уровня св. Т4 и св. Т3 с интервалом четыре – шесть недель. Если через шесть месяцев после радиоiodтерапии тиреотоксикоз сохраняется, показано повторное лечение.

Заключение

Синдром тиреотоксикоза охватывает широкий спектр патологий, основной из которых является болезнь Грейвса. В настоящее время основными способами коррекции тиреотоксикоза являются лекарственная терапия, хирургическое вмешательство и терапия радиоактивным йодом. Глубокое понимание проблемы и владение современными диагностическими методами позволяют сформировать диагностический алгоритм, необходимый для применения персонализированного подхода к ведению таких пациентов. ❁

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis // *Thyroid*. 2016. Vol. 26. № 10. P. 1343–1421.
3. Bahn Chair R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // *Thyroid*. 2011. Vol. 21. № 6. P. 593–646.
4. Ide A., Amino N., Kang S. et al. Differentiation of postpartum Graves' thyrotoxicosis from postpartum destructive thyrotoxicosis using antithyrotropin receptor antibodies and thyroid blood flow // *Thyroid*. 2014. Vol. 24. № 6. P. 1027–1031.
5. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом. М., 2014.
6. Nyström H.F., Jansson S., Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003–2005 // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2013. Vol. 78. № 5. P. 768–776.
7. Matos-Santos A., Nobre E.L., Costa J.G. et al. Relationship between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' disease and toxic nodular goiter // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2001. Vol. 55. № 1. P. 15–19.
8. Bahn R.S. Autoimmunity and Graves' disease // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 91. № 4. P. 577–579.
9. Фадеев В.В. Диагностика и лечение болезни Грейвса // *Медицинский совет*. 2014. № 4. С. 44–48.
10. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013. Vol. 9. № 12. P. 724–734.
11. Barbesino G., Tomer Y. Clinical utility of TSH receptor antibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. № 6. P. 2247–2255.
12. Burch H.B. Overview of the clinical manifestations of thyrotoxicosis // *Werner & Ingbar's The Thyroid* / ed. L.E. Braverman. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. P. 434–440.
13. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease // *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* / eds. R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby. 10th ed. Philadelphia, 2017.
14. Frost L., Vestergaard P., Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. № 15. P. 1675–1678.
15. Vilar-González S., Lamas-Oliveira C., Fagúndez-Vargas M.A. et al. Thyroid orbitopathy, an overview with special attention to the role of radiotherapy // *Endocrinol. Nutr.* 2015. Vol. 62. № 4. P. 188–199.
16. Bahn R.S. Graves' ophthalmopathy // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 8. P. 726–738.
17. Weetman A.P. Graves' disease // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. № 17. P. 1236–1248.
18. Boelaert K., Torlinska B., Holder R.L., Franklyn J.A. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 6. P. 2715–2726.



19. Karga H., Papapetrou P.D., Korakovouni A. et al. Bone mineral density in hyperthyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2004. Vol. 61. № 4. P. 466–472.
20. Cooper D.S. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 8. P. 3474–3481.
21. Sundaresh V., Brito J.P., Wang Z. et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. № 9. P. 3671–3677.
22. Laurberg P., Buchholtz Hansen P.E., Iversen E. et al. Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. 1986. Vol. 111. № 1. P. 39–43.
23. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration // *Thyroid*. 2009. Vol. 19. № 7. P. 673–674.
24. Warnock A.L., Cooper D.S., Burch H.B. Life threatening thyrotoxicosis: thyroid storm and adverse effects of antithyroid drugs // *Endocrine and Metabolic Medical Emergencies*. 2014.
25. Otsuka F., Noh J.Y., Chino T. et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2012. Vol. 77. № 2. P. 310–315.
26. Geffner D.L., Hershman J.M. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism // *Am. J. Med.* 1992. Vol. 93. № 1. P. 61–68.
27. Roti E., Montermini M., Roti S. et al. The effect of diltiazem, a calcium channel-blocking drug, on cardiac rate and rhythm in hyperthyroid patients // *Arch. Intern. Med.* 1988. Vol. 148. № 9. P. 1919–1921.
28. Burch H.B., Burman K.D., Cooper D.S. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 12. P. 4549–4558.
29. Elfenbein D.M., Schneider D.F., Havlena J. et al. Clinical and socioeconomic factors influence treatment decisions in Graves' disease // *Ann. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 22. № 4. P. 1196–1199.
30. Jin J., Sandoval V., Lawless M.E. et al. Disparity in the management of Graves' disease observed at an urban county hospital: a decade-long experience // *Am. J. Surg.* 2012. Vol. 204. № 2. P. 199–202.
31. Feroci F., Rettori M., Borrelli A. et al. A systematic review and meta-analysis of total thyroidectomy versus bilateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease // *Surgery*. 2014. Vol. 155. № 3. P. 529–540.
32. Erbil Y., Ozluk Y., Giriş M. et al. Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 6. P. 2182–2189.
33. Burch H.B., Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1993. Vol. 22. № 2. P. 263–277.
34. McDermott M.T., Kidd G.S., Dodson L.E. Jr., Hofeldt F.D. Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review // *Am. J. Med.* 1983. Vol. 75. № 2. P. 353–359.
35. Ross D.S. Radioiodine therapy for hyperthyroidism // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 6. P. 542–550.
36. Braga M., Walpert N., Burch H.B. et al. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial // *Thyroid*. 2002. Vol. 12. № 2. P. 135–139.
37. Alexander E.K., Larsen P.R. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 3. P. 1073–1077.
38. Kubota S., Ohye H., Yano G. et al. Two-day thionamide withdrawal prior to radioiodine uptake sufficiently increases uptake and does not exacerbate hyperthyroidism compared to 7-day withdrawal in Graves' disease // *Endocr. J.* 2006. Vol. 53. № 5. P. 603–607.
39. American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Sisson J.C., Freitas J. et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association // *Thyroid*. 2011. Vol. 21. № 4. P. 335–346.

Graves' Disease: Modern Approaches to Treatment

Ye.V. Biryukova¹, N.M. Platonova²

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

² National Medical Research Center for Endocrinology

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

Graves' disease (diffuse toxic goiter) – one of the most wide spread diseases of the thyroid gland. The article discusses the etiology, pathogenesis and clinical picture of the disease, as well as methods of its diagnosis and treatment.

Currently, laboratory diagnosis of thyrotoxicosis is based on clinical symptoms, elevated concentrations of free thyroxine and triiodothyronine and undetectable levels of thyroid-stimulating hormone. For the treatment of Graves' disease using medical and surgical methods, as well as radioiodotherapy.

Key words: thyrotoxicosis, Graves' disease, cardiovascular disorders, thyrostatics

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Первичная медицинская помощь
НМО – врачам общей практики
Переподготовка терапевтов

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре международной торговли, г. Москва, Краснопресненская наб., 12

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



Заболевания желудочно-кишечного тракта аутоиммунного генеза у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

О.С. Деревянко, Л.И. Ибрагимова, Е.В. Пекарева, М.Р. Рагимов, Т.В. Никонова

Адрес для переписки: Ольга Сергеевна Деревянко, Olgader14@mail.ru

В последние десятилетия распространенность аутоиммунных заболеваний значительно возросла. При этом все чаще отмечается сочетание нескольких аутоиммунных патологий.

Заболевания желудочно-кишечного тракта аутоиммунной природы – аутоиммунный панкреатит (АИП) и аутоиммунный гастрит (АИГ) изучены недостаточно. Однако они нередко развиваются у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Известно, что при АИП возможно поражение как экзокринной, так и эндокринной частей поджелудочной железы. Однако в случае своевременного установления диагноза и инициации терапии возможно полное восстановление экзокринной функции органа и значимое улучшение гликемического контроля.

АИГ длительное время может протекать бессимптомно, в то же время на поздних стадиях вызывает гематологические и онкологические осложнения. Это обуславливает необходимость проведения скрининга, ранней диагностики, профилактики и лечения.

В статье представлены современные данные по обозначенной проблеме.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунный гастрит, аутоиммунные заболевания

Сахарный диабет (СД) 1 типа – заболевание, обусловленное наследственными нарушениями механизмов аутоагрессивности. Известно, что генетические маркеры HLA, предрасполагающие к развитию СД 1 типа, могут быть ассоциированы и с другими аутоиммунными заболеваниями [1, 2].

Пациенты с СД 1 типа страдают сопутствующими аутоиммунными патологиями практически в пять раз чаще, чем общая популяция [1, 3]. По разным данным, у лиц с СД 1 типа распространенность аутоиммунных

заболеваний других органов и систем достигает 5–15%.

Заболевания желудочно-кишечного тракта аутоиммунной природы представляют особый интерес, поскольку их наличие существенно влияет на общий прогноз у таких пациентов. В то же время приходится констатировать, что в настоящее время аутоиммунные заболевания желудочно-кишечного тракта изучены недостаточно.

Аутоиммунный панкреатит

Течение аутоиммунного панкреатита (АИП) имитирует опухолевые забо-

левания поджелудочной железы, что нередко приводит к необоснованному оперативному лечению. Так, около 5% панкреатодуоденальных резекций по поводу предполагаемой опухоли поджелудочной железы выполняется у пациентов с АИП [4]. В то же время панкреатобилиарная хирургия ассоциируется с высокой летальностью, а также риском интра- и послеоперационных осложнений.

Своевременно установленный диагноз АИП значительно улучшает прогноз у пациентов, так как консервативное лечение способно обеспечить регресс патологических изменений поджелудочной железы при АИП без оперативного вмешательства [5, 6].

На данный момент времени этиология и патогенез АИП точно не установлены. При этом в клинической практике часто встречается сочетанное течение аутоиммунного панкреатита с другими аутоиммунными заболеваниями, в частности с СД 1 типа [6].

В последние годы получены новые сведения о патофизиологии и диагностике АИП. Как следствие, в 2016 г. эксперты Европейской гастроэнтерологической ассоциации разработали рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита, включая АИП. Хронический панкреатит – воспалительное заболевание поджелудочной железы, как правило, с длительным анамнезом, при котором собственные ткани замещаются фиброзной тканью и развивается эндокринная и/или экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Установлено, что у пациентов с хроническим панкреатитом повышен риск развития рака поджелудочной

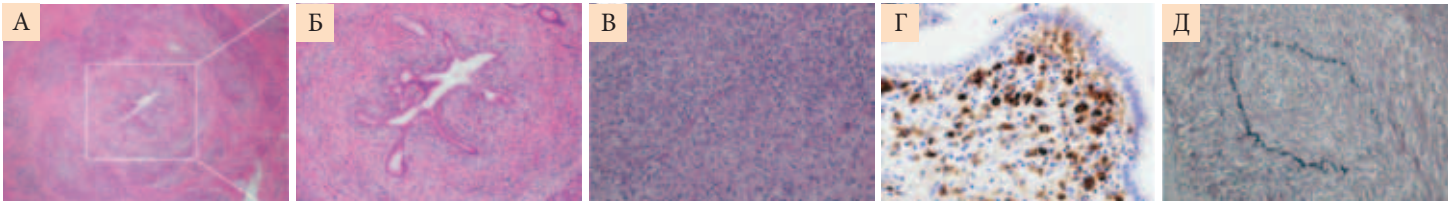
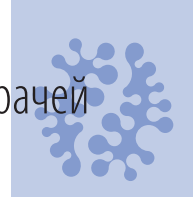


Рис. 1. АИП 1 типа: лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит (А – обильная инфильтрация плазматических клеток и лимфоцитов вокруг протока поджелудочной железы с фиброзом (гема톡силлин и эозин, 40-кратное увеличение), Б – обильная инфильтрация плазматических клеток и лимфоцитов вокруг протока поджелудочной железы с фиброзом (гема톡силлин и эозин, 200-кратное увеличение), В – фиброз (гема톡силлин и эозин, 400-кратное увеличение), Г – инфильтрация IgG4 и клетками (400-кратное увеличение), Д – облитерирующий флебит (evans, 400-кратное увеличение))

железы. Поэтому, согласно последним рекомендациям, в случаях, когда не удастся установить причину нарушений, необходимо исключить аутоиммунный панкреатит.

На долю АИП приходится около 5% всех случаев хронического панкреатита. Патология чаще встречается у мужчин, чем у женщин – соотношение 2:1. Как было отмечено ранее, примерно у 5% пациентов с подозрением на рак поджелудочной железы АИП устанавливается как окончательный диагноз.

Для АИП характерны повышенный уровень сывороточного иммуноглобулина (Ig) G4, наличие аутоантител к лактоферрину и карбоангидразе, а также соответствующих АИП признаков при использовании визуализирующих методов обследования [6]. К условно специфичным клиническим проявлениям относятся рецидивирующая боль в животе и механическая желтуха – наблюдаются примерно у 50% пациентов.

В настоящее время выделяют два типа АИП. При АИП 1 типа повышен сывороточный уровень IgG4, гистологическая картина соответствует лимфоплазмоцитарному склерозирующему панкреатиту с облитерирующим флебитом и перидуктулярным фиброзом (рис. 1) [5]. При АИП 2 типа сывороточный уровень IgG4 остается в пределах нормы, гистологически выявляются идиопатический протоково-концентрический панкреатит и гранулоцитарные эпителиальные поражения. Необходимо отметить, что именно АИП 1 типа часто сочетается с широким спектром IgG4-ассоциированных заболеваний. АИП 2 типа может сопровождаться язвенным колитом [7–9].

К наиболее часто используемым методам визуализации поджелудоч-

ной железы относятся ультразвуковое исследование (УЗИ), эндо-УЗИ, магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Результаты крупного метаанализа, посвященного оценке эффективности визуализирующих методов обследования хронического панкреатита [10], свидетельствуют, что при его первоначальной диагностике эндо-УЗИ, ЭРХПГ, МРТ и КТ обладают высокой точностью. При этом эндо-УЗИ и ЭРХПГ превосходят в этом другие методы визуализации. Наименее точным признано УЗИ, однако его также можно использовать на первичном этапе обследования. В настоящее время ЭРХПГ не рассматривается в качестве метода диагностики хронического панкреатита по причине инвазивности, малой доступности, высокой стоимости [11].

Сочетанное течение АИП с другими аутоиммунными заболеваниями может быть обусловлено наличием общих антигенов в поджелудочной железе и других органах. Высокая частота встречаемости антител к лактоферрину при АИП может свидетельствовать о том, что лактоферрин является антиген-мишенью и вызывает клеточно-опосредованный иммунный ответ при этом заболевании [4].

При АИП могут страдать как экзокринная, так и эндокринная функции поджелудочной железы. Консервативная терапия в большинстве случаев приводит к их нормализации. К препаратам первой линии относят глюкокортикостероиды (преднизолон и метилпреднизолон). Однако, согласно рекомендациям 2017 г., при наличии противопоказаний к их применению возможно назначение ритуксимаба [12].

Аутоиммунный гастрит

Аутоиммунный гастрит (АИГ) – хроническое воспаление слизистой оболочки тела желудка аутоиммунной природы, приводящее к развитию атрофического гастрита и гипосекреции [13].

По данным ряда авторов, распространенность АИГ в общей популяции составляет 5–10%. Более высокая частота его встречаемости отмечается у пациентов с СД 1 типа.

При АИГ аутоантитела к париетальным клеткам желудка и продукту их секреции – внутреннему фактору (фактору Касла) определяются в плазме крови и желудочном соке [14]. Аутоантитела к париетальным клеткам желудка направлены против H/K-аденозинтрифосфатазы. В результате их воздействия развиваются гипо- или ахлогидрия, гипергастринемия, а также железо- и V_{12} -дефицитная анемия.

Для оценки состояния слизистой оболочки желудка также проводят анализ крови на пепсиногены I и II, гастрин 17 [15, 16].

К морфологическим признакам АИГ относятся лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки желудка, часто с формированием очаговых лимфоидных скоплений, и псевдогипертрофия париетальных клеток. С течением времени развиваются атрофические изменения: уменьшается количество желез тела желудка, появляются участки метаплазии в кишечнике (рис. 2) [13, 17, 18].

Этиология АИГ до конца не изучена, однако установлена его генетическая обусловленность. Так, существуют семейные формы АИГ, аутоантитела к париетальным клеткам желудка и АИГ выявляются у 30% родственников больных пернициозной анемией. Вероятна связь АИГ с определенными

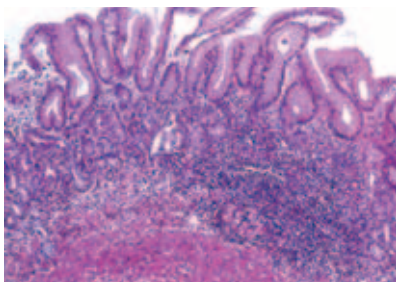


Рис. 2. Аутоиммунный гастрит (окраска гематоксилином и эозином)

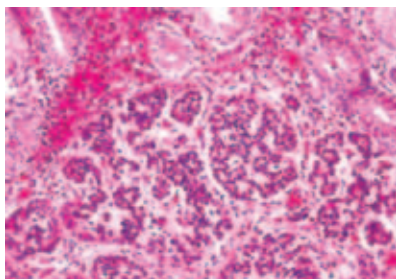


Рис. 3. Карциноид желудка: скопление нейроэндокринных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки желудка на фоне аутоиммунного атрофического гастрита с участками кишечной метаплазии (окраска гематоксилином и эозином)

ми гаплотипами HLA – B8 и DR3 [14]. Нередко АИГ встречается в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 2 и 3 типа, наряду с СД 1 типа, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, надпочечниковой недостаточностью и другими аутоиммунными поражениями неэндокринных органов [15–17]. По мнению некоторых авторов, в качестве пускового фактора заболевания могут выступать инфекционные агенты, в частности *Helicobacter pylori* [18], вирус Эпштейна – Барр [19]. У большинства пациентов АИГ на ранней стадии протекает бессимптомно. По мере прогрессирования атрофических изменений в слизистой оболочке тела желудка и снижения концентрации витамина В₁₂ появляются гиперхромная макроцитарная анемия

и неврологическая симптоматика – атаксия, парестезии и слабость в ногах, когнитивные нарушения, деменция.

В большинстве случаев диагноз устанавливается только после развития В₁₂-дефицитной анемии. Однако это свидетельствует уже о длительно существовавшей атрофии слизистой оболочки желудка. У пожилых пациентов В₁₂-дефицитная анемия может приводить к декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение секреции гастрина на фоне атрофии слизистой оболочки тела желудка – к избыточной стимуляции роста энтерохромафиноподобных клеток желудка и развитию карциноида желудка. Последний отмечается у 70–80% пациентов с АИГ (рис. 3) [13]. Течение карциноида, как правило, бессимптомное, редко приводит к метастазированию [13]. У пациентов с АИГ риск развития рака желудка в два – четыре раза выше, чем в общей популяции [13].

У пациентов с СД 1 типа риск развития АИГ увеличивается с возрастом и длительностью заболевания, пик заболеваемости приходится на возраст 60 лет и старше. Женщины заболевают в четыре-пять раз чаще мужчин [13]. В 2016 г. опубликованы данные о встречаемости аутоиммунного тиреоидита, АИГ, пернициозной анемии у больных СД 1 типа. В исследуемую группу входили 202 пациента, относящиеся к разным этническим группам. У всех больных были проведены исследования на наличие аутоантител к париетальным клеткам желудка. Таковые были обнаружены у 8,9% (17) больных. Дефицит витамина В₁₂ выявлен у 3,5% (7) пациентов, железодефицитная анемия – у 19,3% (39) [20].

Другое недавнее исследование включало 3069 пациентов. Участников исследования разделили на две группы: без нарушения функции щитовидной железы и с ранее диагностированным диффузным токсическим зобом (болезнью Грейвса). У пациентов

с болезнью Грейвса были выявлены другие аутоиммунные заболевания, в частности АИГ (2,8%), болезнь Аддисона (0,9%), витилиго (2,7%), ревматоидный артрит (2,4%), целиакия (1,4%). Сочетанное течение аутоиммунных заболеваний зафиксировано в 2,2 и 1,9% случаев – аутоиммунный тиреоидит + АИГ + витилиго + СД 1 типа и аутоиммунный тиреоидит + АИГ + ревматоидный артрит + СД 1 типа соответственно [21].

В 2017 г. представлены данные о взаимосвязи АИГ с аутоиммунными заболеваниями. В исследовании участвовали 138 пациентов: у 11 (7,8%) из них был впервые выявлен СД 1 типа, у 32 (23%) – аутоиммунный тиреоидит, у трех (2,8%) – витилиго. АИГ диагностирован у 90 (65%) больных, пернициозная анемия – у 35 (25%) [22]. Учитывая, что течение АИГ не имеет патогномичных признаков и он проявляется на поздних стадиях развитием гематологических и онкологических осложнений, необходимо проводить скрининг, раннюю диагностику, профилактику и лечение.

В настоящее время этиологического и патогенетического лечения АИГ в отличие от АИП не существует. Поэтому основное значение отводится своевременной диагностике дефицита витамина В₁₂ и профилактике В₁₂-дефицитной анемии. Кроме того, пациентам с АИГ показано регулярное проведение эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта с биопсией слизистой оболочки желудка с целью ранней диагностики рака желудка [23].

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 17-75-30035).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Wagner A.M., Santana A., Herandez M. et al. Predictors of associated autoimmune diseases in families with type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 5. P. 493–498.
2. Triolo T.M., Armstrong T.K., McFann K. et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 5. P. 1211–1213.



3. *Barker J.M.* Clinical review: type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 4. P. 1210–1217.
4. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы // *Терапевтический архив.* 2012. Т. 84. № 2. С. 56–61.
5. *Okazaki K., Tomiyama T., Mitsuyama T. et al.* Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol. 13. № 4–5. P. 451–458.
6. *Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L. et al.* International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology // *Pancreas.* 2011. Vol. 40. № 3. P. 352–358.
7. *Буеверов А.О., Кучерявый Ю.А.* IgG4-ассоциированная болезнь. М.: Форте принт, 2014.
8. *Detlefsen S., Löhr J.M., Drewes A.M. et al.* Current concepts in the diagnosis and treatment of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis // *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2011. Vol. 5. № 2. P. 136–149.
9. *Van Heerde M.J., Buijs J., Rauws E.A. et al.* A comparative study of diagnostic scoring systems for autoimmune pancreatitis // *Pancreas.* 2014. Vol. 43. № 4. P. 559–564.
10. *Issa Y., Kempeneers M.A., van Santvoort H.C. et al.* Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Radiol.* 2017. Vol. 27. № 9. P. 3820–3844.
11. *Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C. et al.* English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis // *Z. Gastroenterol.* 2015. Vol. 53. № 12. P. 1447–1495.
12. *Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al.* United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) // *United European Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5. № 2. P. 153–199.
13. *Ивашкин В.Т., Шептулина А.Ф., Райхельсон К.Л. и др.* Аутоиммунные заболевания органов пищеварительной системы // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2015. Т. 70. № 2. С. 139–151.
14. *Репина Е.А.* Общие генетические маркеры сахарного диабета 1-го типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // *Сахарный диабет.* 2011. № 2. С. 23–31.
15. *Golden B., Levin L., Ban Y. et al.* Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 8. P. 4904–4911.
16. *Villano M.J., Huber A.K., Greenberg D.A. et al.* Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 4. P. 1458–1466.
17. *Smyk D.S., Koutsoumpas A.L., Mytilinaiou M.G. et al.* Helicobacter pylori and autoimmune disease: cause or bystander // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 3. P. 613–629.
18. *Волынец Г.В.* Клинические и диагностические особенности и принципы терапии аутоиммунного гастрита у детей // *Детская гастроэнтерология.* 2005. № 3. С. 33–37.
19. *Новикова В.П.* Этиопатогенетические и клинико-морфологические особенности хронического гастрита в разном возрасте: автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2009.
20. *Paruk I.M., Ganie Y., Maharaj S. et al.* High prevalence of antithyroid peroxidase and antiparietal cell antibodies among patients with type 1 diabetes mellitus attending a tertiary diabetes centre in South Africa // *Postgrad. Med. J.* 2017. Vol. 93. № 1100. P. 338–343.
21. *Fallahi P., Ferrari S.M., Ruffilli I. et al.* The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients // *Autoimmun. Rev.* 2016. Vol. 15. № 12. P. 1125–1128.
22. *Villanacci V., Casella G., Lanzarotto F. et al.* Autoimmune gastritis: relationships with anemia and Helicobacter pylori status // *Scand. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 52. № 6–7. P. 674–677.
23. *Vannella L., Lahner E., Annibale B.* Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18. № 12. P. 1279–1285.

Autoimmune Disease of the Gastrointestinal Tract in Patients with Type 1 Diabetes

O.S. Derevyanko, L.I. Ibragimova, E.V. Pekareva, M.R. Ragimov, T.V. Nikonova

Endocrinology Research Centre, Moscow

Contact person: Olga Sergeevna Derevyanko, Olgader14@mail.ru

The prevalence of autoimmune diseases has increased in recent decades. There are combinations of several autoimmune pathologies.

Autoimmune diseases of the gastrointestinal tract are poorly understood. A special place is occupied by autoimmune pancreatitis (AIP) and autoimmune gastritis (AIG), which develop in patients with type 1 diabetes.

AIP can affect both the exocrine and endocrine parts of the pancreas. Early diagnosis and initiation of therapy may lead to complete recovery of exocrine function and significant improvement in glycemic control.

AIG may be asymptomatic for a long time, however, in the later stages, hematological and oncological complications may occur. Therefore, it is necessary to do the screening, early diagnosis and treatment. This article provides an overview of current data on this issue.

Key words: type 1 diabetes, autoimmune pancreatitis, autoimmune gastritis, autoimmune diseases

Эндокринология



ДВАДЦАТЬ ПЯТАЯ ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать пятой юбилейной объединенной российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 7 по 9 октября 2019 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках объединенной российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология», лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями, мастер-классами. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед неделей **с 4 по 6 октября 2019 года** будет проведена осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастронедели свободный

Адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84, «ГАСТРО»

Телефон для справок: +7 926 213-25-52

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru

Сайты: www.gastro.ru, www.liver.ru



