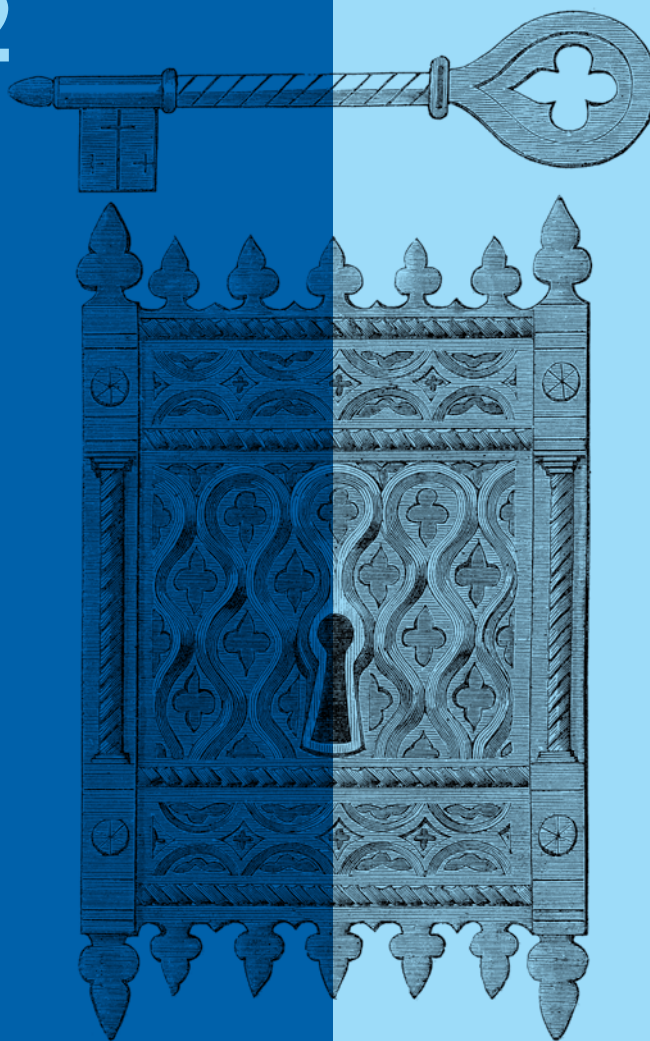


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **32** **ТОМ 18**
2022

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 5

Эффективность алоглиптина в лечении сахарного диабета 2 типа у пациентов с хронической болезнью почек и гипофункцией щитовидной железы

6

Возможности альфа-липоевой кислоты при диабетической автономной нейропатии

32

Заместительная гормональная терапия гипотиреоза: преимущество безлактозной формулы левотироксина натрия

40



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

метформин Сиофор®

500 мг · 850 мг · 1000 мг



**В моно- и комбинированной терапии
сахарного диабета 2 типа
у взрослых и детей с 10 лет¹**

**Не стимулирует секрецию
инсулина и не приводит
к гипогликемии^{1*}**

**Благоприятно воздействует
на липидный обмен¹**



**КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА¹**

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов Сиофор® 500 П N01367/01-261021, Сиофор® 850 П N01367/01-230821, Сиофор® 1000 ЛС-002180-080621.

2. Russian Pharma Awards 2014 (За достижения в области фармации) 1-ое место в номинации «Препарат выбора при сахарном диабете 2 типа».

* В монотерапии

Краткая информация по медицинскому применению: Торговое название: Сиофор® 500/850/1000. Международное непатентованное название: метформин. Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой. Показания к применению (Сиофор® 500/850/1000): сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для адекватного контроля концентрации глюкозы в плазме крови при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок у взрослых в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином; у детей старше 10 лет в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином. Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. Противопоказания: гиперчувствительность к метформину или любому из вспомогательных веществ в составе препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; лактоацидоз (в том числе, и в анамнезе); почечная недостаточность тяжелой степени (креатинин креатинина [КК] менее 30 мг/мл); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных или мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением водорастворимых рентгеноконтрастных средств (в том числе ангиография или урография); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение монотерапии (см. раздел «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе); беременность. **С осторожностью:** детский возраст от 10 до 12 лет; в период грудного вскармливания; у пациентов старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза); у пациентов с почечной недостаточностью (КК 30-59 мг/мл). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Взрослые с нормальной функцией почек (КК ≥ 90 мг/мл). Монотерапия или в составе комбинированной терапии в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа. Обычная начальная доза составляет 500 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Через каждые 10-15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов определения концентрации глюкозы в плазме крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению количества и уменьшению выраженности нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг/сут. Для уменьшения нежелательных реакций со стороны ЖКТ суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000-3000 мг/сутки, могут быть переведены на прием другого препарата метформина в дозировке 1000 мг. В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического препарата: необходимо прекратить прием другого препарата и начинать прием препарата Сиофор® в дозе, указанной выше. В комбинации с инсулином. Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10-15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы в крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема. Монотерапия при предиабете. Обычная доза составляет 1000-1700 мг в сутки после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема. При необходимости приема метформина в дозе 1700 мг пациенты могут быть переведены на прием препарата метформина в дозировке 850 мг. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. Применение препарата в особых клинических группах пациентов. Пожилые пациенты. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек (определение концентрации креатинина в плазме крови не менее 2-4 раз в год). Пациенты с нарушением функции почек. Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-59 мг/мл) только в случае отсутствия состояний/факторов риска, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Пациенты с КК 30-44 мг/мл: начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг, разделенная на 2 приема. Для пациентов с КК 45-59 мг/мл максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема, а начальная доза в большинстве случаев - в 2 раза меньше максимальной дозы. Функция почек (определение КК) должна оцениваться до начала терапии метформином, а затем не реже 1 раза в год. У пациентов с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функцию почек следует контролировать чаще (каждые 3-6 месяцев). Если КК ниже 30 мг/мл, прием метформина должен быть немедленно прекращен. Продолжительность лечения. Препарат Сиофор® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие.** Нарушения со стороны нервной системы. Часто: нарушение вкуса (металлический привкус во рту). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти нежелательные реакции часто возникают в начале терапии и в большинстве случаев проходят самопроизвольно. Для предотвращения симптомов дозу препарата рекомендуется распределить на 2-3 приема во время или после основных приемов пищи. Постепенное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны ЖКТ. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень редко: кожные реакции, например, эритема, зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны обмена веществ и питания. Очень редко: лактоацидоз (требует прекращения лечения). (Симптомы лактоацидоза - см. раздел «Особые указания»). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина В12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у пациентов метаболической анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Очень редко: обратимое нарушение функции печени, выражающееся в повышении активности печеночных трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Детский возраст. Согласно данным, полученным в ходе постмаркетингового применения и результатам контролируемых клинических исследований, при применении метформина в течение 1 года у детей в возрасте 10-16 лет характер и выраженность нежелательных реакций сопоставима с таковыми для взрослых. **Условия отпуска:** по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по применению препаратов Сиофор® 500 П N01367/01-261021, Сиофор® 850 П N01367/01-230821, Сиофор® 1000 ЛС-002180-080621. Информация для специалистов здравоохранения.

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



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 32.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 32.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Клинические исследования

- С.В. БЕРСТНЕВА, О.М. УРЯСЬЕВ, М.Н. КУЗИН,
К.М. КУЗИНА
Применение ингибитора дипептидилпептидазы 4
алоглиптина при сахарном диабете 2 типа
у пациентов с хронической болезнью почек
и гипофункцией щитовидной железы 6

Лекции для врачей

- И.И. ГОЛОДНИКОВ
Преиабет – что мы о нем знаем? 16
- А.В. ОДЕРИЙ, А.В. БАЛАШОВА, И.В. ГЛИНКИНА,
Г.Е. РУНОВА, В.В. ФАДЕЕВ
Инсулинотерапия у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа пожилого возраста:
факторы, которые необходимо учитывать 22
- Л.Т. АХМЕДЖАНОВА, Е.В. МАНДРА,
А.В. ПЕРЕТЕЧИКОВА, О.А. СОЛОХА, Е.А. ЧЕРНЫШЕВА
Диабетическая автономная нейропатия:
современные подходы к диагностике и лечению 32
- Ф.М. АБДУЛХАБИРОВА
Синдром гипотиреоза 40

Медицинский форум

- Современные стратегии менеджмента
сахарного диабета 2 типа.
Глюкоцентричность и органопротекция – альтернатива
или союз для блага пациента? 46
- Актуальные вопросы диагностики и лечения
сахарного диабета 2 типа и его осложнений 52

Contents

Clinical Studies

- S.V. BERSTNEVA, O.M. URYASYEV, M.N. KUZIN,
K.M. KUZINA
The Use of the Dipeptidyl Peptidase 4
Inhibitor Alogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus
in Patients with Chronic Kidney Disease
and Thyroid Hypofunction

Clinical Lectures

- I.I. GOLODNIKOV
Prediabetes – What Do We Know? 16
- A.V. ODERIY, A.V. BALASHOVA, I.V. GLINKINA,
G.E. RUNOVA, V.V. FADEEV
Insulin Therapy in Elderly Patients
with Type 2 Diabetes Mellitus:
What Should Be Considered 22
- L.T. AKHMEDZHANOVA, Ye.V. MANDRA,
A.V. PERETECHIKOVA, O.A. SOLOKHA, Ye.A. CHERNYSHEVA
Diabetic Autonomic Neuropathy:
Modern Approaches to Diagnosis and Treatment 32
- F.M. ABDULKHABIROVA
Hypothyroidism 40

Medical Forum

- Modern Management Strategies
for Type 2 Diabetes Mellitus.
Glucocentricity and Organoprotection – Alternative
or the Union for the Patient's Benefit? 46
- Urgent Issues of Diagnosis and Treatment
of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications 52

XXI Городская
научно-практическая
конференция

Эндокринные аспекты в педиатрии

18-19 ноября
2022

Здание
правительства
Москвы
Новый Арбат, 36



Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе XXI Городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии», которая состоится 18-19 ноября 2022 г. в здании правительства Москвы. Конференция проводится в рамках ежегодного цикла мероприятий по направлению «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение».

Организаторы

Департамент здравоохранения города Москвы

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»
Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова

Организационно-технический исполнитель

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Основные темы конференции

1. Эпидемиологические, медико-социальные и экономические аспекты эндокринных заболеваний
2. Редкие (орфанные) заболевания в детской эндокринологии и педиатрии
3. Льготное лекарственное обеспечение пациентов с эндокринными заболеваниями
4. Возможности федеральных учреждений при оказании медицинской помощи пациентам. Взаимодействие с региональными медицинскими организациями
5. Современные достижения в лечении сахарного диабета у детей
6. Педиатрия и детская эндокринология. Актуальные вопросы современной клинической практики. Междисциплинарный подход
7. Профессорский обход. Трудный диагноз в педиатрии и детской эндокринологии
8. Новые формы обучения и поддержки семей с детьми, страдающими сахарным диабетом. Роли и взаимодействие врачебного сообщества и пациентских организаций
9. Инновационные методики диагностики, обследования, лечения и реабилитации детей с эндокринными заболеваниями
10. Актуальные проблемы амбулаторного ведения пациентов, расширение применения стационарсберегающих и online-технологий
11. Цифровые технологии поддержки врачебных решений

Программа конференции подана для включения в план конгрессно-выставочных мероприятий Департамента здравоохранения города Москвы, подана на оценку в комиссию по оценке образовательных мероприятий НМО.

Докладчики и аудитория

В работе конференции примут участие около 300 специалистов – детские эндокринологи, педиатры, реаниматологи, гинекологи, кардиологи, пульмонологи, инфекционисты, неврологи, хирурги, урологи, психологи, специалисты по лучевой диагностике, организаторы здравоохранения и врачи других специальностей.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция лекарственных средств, средств диагностики и мониторинга заболеваний, профилактики, продуктов лечебного питания, изделий медицинского назначения, медицинского и лабораторного оборудования, сопутствующей продукции.

Организована онлайн-трансляция заседаний конференции

Подробная информация на сайте www.imfd.ru

Общая информация

Место проведения: здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36)

Время проведения: 18 и 19 ноября с 09:00 до 18:00

Регистрация участников: 18 и 19 ноября с 09:00 до 12:00

Выдача свидетельств участника: 19 ноября с 16:00 до 18:00

Приглашаем вас принять участие в работе конференции и выставки!

Посещение заседаний конференции бесплатное, вход по пригласительным билетам

Адрес оргкомитета

Российская детская клиническая больница (по вопросам научной программы)

Адрес: 119571, Москва, Ленинский проспект, 117, 1-й корпус, 2-й этаж

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес: 127030, Москва, ул. Суцеская, д. 25, стр. 1

Тел.: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27, 8 (499) 750-07-47

Сайт: www.imfd.ru





¹ Рязанский
государственный
медицинский
университет
им. академика
И.П. Павлова

² Рязанская
областная
клиническая
больница

³ Медицинский
центр
«СМ-Клиника»,
Рязань

Применение ингибитора дипептидилпептидазы 4 алоглиптина при сахарном диабете 2 типа у пациентов с хронической болезнью почек и гипофункцией щитовидной железы

С.В. Берстнева, к.м.н.¹, О.М. Урясьев, д.м.н., проф.¹, М.Н. Кузин², К.М. Кузина³

Адрес для переписки: Светлана Вячеславовна Берстнева, berst.ru@mail.ru

Для цитирования: Берстнева С.В., Урясьев О.М., Кузин М.Н., Кузина К.М. Применение ингибитора дипептидилпептидазы 4 алоглиптина при сахарном диабете 2 типа у пациентов с хронической болезнью почек и гипофункцией щитовидной железы. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (32): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-32-6-14

Цель исследования – оценить эффективность алоглиптина у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП) в сочетании с первичным гипотиреозом (ПГ).

Материал и методы. Обследовано 43 больных СД 2 типа с ХБП С1–3 в сочетании с ПГ.

Исходно все пациенты получали терапию производными сульфонилмочевины в сочетании с метформином, которая не привела к достижению индивидуального целевого гликемического контроля (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) от 8,2 до 10,0%).

Сформированы две группы по 25 и 18 человек. Пациентам первой группы к лечению был добавлен алоглиптин в дозе 25 мг/сут. Во второй группе инициирована базальная инсулинотерапия.

Проведены общеклиническое обследование, исследование альбуминурии (АУ), тиреоидных гормонов, инсулина с расчетом НОМА-IR и НОМА-β, адипокинов – лептина, ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1), интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКD-EPI-creat (2009 г.). Оценена также толщина интраабдоминального жира (ИАЖ) с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Осуществлено суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) определяли по приросту диаметра плечевой артерии – Δd (1999 г.).

Результаты. За период наблюдения (24 недели) в обеих группах отмечено снижение уровня HbA1c: в первой группе на 0,75% (p = 0,0765), во второй – на 1,1% (p = 0,0474). Кроме того, в первой группе статистически значимо уменьшились постпрандиальная гликемия, уровень общего холестерина, наметилась тенденция к снижению холестерина липопротеинов низкой плотности. НОМА-IR уменьшился на 1,22, НОМА-β увеличился на 16,40 усл. ед. Отмечена тенденция к снижению индекса массы тела (-1,54 кг/м²), значимое уменьшение толщины ИАЖ по данным УЗИ, адипокинов (лептина и РАI-1). В первой группе показатель ЭЗВД – Δd продемонстрировал явную тенденцию к увеличению – с 9,78 (4,39; 16,65) до 19,44 (11,11; 21,95) мм (p = 0,0566), при этом через 24 недели он достоверно отличался от показателя второй группы – 9,33 (5,82; 12,2) мм (p = 0,0365). В первой группе медиана АУ снизилась с 20,0 до 5,0 мг/л (p = 0,4111). В обеих группах не наблюдалось значимого изменения СКФ.

Заключение. Применение алоглиптина в комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у пациентов с ХБП в сочетании с гипофункцией щитовидной железы способствует улучшению показателей углеводного и липидного обмена, эндотелийзависимой вазодилатации и функциональной активности β-клеток, уменьшению инсулинорезистентности, толщины интраабдоминальной жировой ткани и уровня ряда адипокинов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, первичный гипотиреоз, алоглиптин



Введение

Увеличение популяции больных сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) – одна из актуальных проблем современной медицины.

Согласно данным Международной диабетической федерации, количество взрослых (в возрасте 20–79 лет) больных СД увеличилось с 285 млн в 2009 г. до 537 млн в 2021 г. По прогнозам, к 2030 г. их будет насчитываться 643 млн, к 2045 г. – 783 млн [1]. При этом прирост заболеваемости в основном происходит за счет СД 2 типа.

СД 2 типа увеличивает риск развития ХБП в 2,6 раза, смерти из-за почечной патологии – в 3,0 раза [2, 3]. К 2035 г. ожидается увеличение популяции страдающих СД и ХБП до 177,6 млн [4].

Наличие гипотиреоза у больных СД 2 типа оказывает дополнительное отрицательное влияние на показатели углеводного и липидного обмена, инсулинорезистентность, функцию эндотелия, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и служит фактором риска формирования диабетической нефропатии (ДН) и ХБП, что требует дополнительного изучения и поиска оптимальных методов лечения.

Согласно национальным клиническим рекомендациям, основными принципами лечения ХБП при СД являются оптимизация гликемического контроля, контроля артериального давления (АД) (с обязательным назначением ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы в отсутствие противопоказаний), диетотерапия (ограничение животного белка и соли), коррекция дислипидемии, анемии, минерально-костных нарушений [5]. Достижение индивидуальной целевой гликемии считается наиболее важным аспектом лечения и профи-

лактики прогрессирования ХБП у пациентов с СД, что убедительно доказано в крупнейших исследованиях, таких как DCCT, UKPDS, ADVANCE.

В соответствии с принципами лечения ДН и рекомендациями по персонализации выбора сахароснижающих препаратов, для снижения риска сердечно-сосудистых событий и прогрессирования ХБП следует рассмотреть возможность назначения препаратов с кардио- и нефропротективным эффектами [5].

Известно, что ген рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) экспрессируется во многих органах – поджелудочной железе, головном мозге, а также в почках, где он локализуется в стенках приносящих и выносящих артериол клубочков [6].

Доказан кардиопротективный эффект агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). Так, согласно данным метаанализа, арГПП-1 достоверно снижали риск основных неблагоприятных сердечных событий (Major Adverse Cardiac Events – MACE), смерти от сердечно-сосудистых причин и любых причин [7].

Нефропротективный эффект арГПП-1 обусловлен как гликемическими, так и негликемическими (плейотропными) эффектами: уменьшением альбуминурии (АУ), уровня провоспалительных цитокинов, маркеров оксидативного стресса, продукции молекул клеточной адгезии в клетках эндотелия клубочков. Снижение массы тела также приводит к уменьшению факторов риска почечной дисфункции [8].

Потенциальные механизмы нефропротективного действия арГПП-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (идПП-4) представлены на рис. 1 и 2 [6, 9].

Агонист рецепторов ГПП-1/ингибитор ДПП-4



Биохимические эффекты

Снижение гликемии	Увеличение экскреции натрия	Торможение синтеза фиброгенных факторов роста	Снижение синтеза медиаторов воспаления	Увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы	Ингибирование свободнорадикального окисления
-------------------	-----------------------------	---	--	---	--



Структурные эффекты

Снижение пролиферации мезангиоцитов	Уменьшение повреждения подоцитов	Подавление апоптоза клеток клубочков и канальцев	Уменьшение макрофагальной инфильтрации	Торможение развития фиброза клубочков	Торможение развития тубулоинтерстициального фиброза
-------------------------------------	----------------------------------	--	--	---------------------------------------	---



Функциональные эффекты

Замедление альбуминурии	Замедление темпов снижения СКФ
-------------------------	--------------------------------

Рис. 1. Потенциальные механизмы нефропротективного действия агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4

Факторы риска развития ХБП

Гипергликемия
Системная гипертензия, клубочковая гипертензия
Ожирение
Оксидативный стресс
Воспаление

Эффекты препаратов инкретинового ряда

Снижение гликемии
Снижение артериального давления
Снижение массы тела
Увеличение антиоксидантов
Увеличение противовоспалительных факторов



Рис. 2. Нефропротективное действие инкретинов



Натрийуретический эффект ГПП-1 связан с ингибированием активности Na^+/H^+ -антипортера 3 в клетках проксимальных канальцев [10, 11]. Подавление его активности сопровождается усилением натрийуреза [10].

Механизм влияния иДПП-4 на углеводный обмен обусловлен ингибированием ДПП-4, разрушающей такие инкретины, как глюкагоноподобный пептид 1 и глюкозозависимый инсулилотропный полипептид (ГИП).

Результаты метаанализов подтверждают глюкозозависимый сахароснижающий эффект препаратов, отсутствие серьезных побочных эффектов и кардиоваскулярную безопасность [7]. Установлено, что глиптины приводят к снижению уровня HbA1c в среднем на 0,4–1,0% при моно- или комбинированной терапии с другими пероральными сахароснижающими препаратами, при этом около 40% пациентов достигают целевого значения HbA1c менее 7,0% [12, 13].

Главная задача современной диабетологии – предотвращение и замедление развития поздних сосудистых осложнений СД, которые приводят к ранней инвалидизации и смерти пациентов.

В настоящее время наряду с показателями гликемии и HbA1c особое внимание уделяется вариабельности гликемии. Показано, что периодические подъемы глюкозы от 5 до 15 ммоль/л активируют свободнорадикальные процессы и ухудшают эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) в большей степени, чем стабильная гипергликемия в пределах 10–15 ммоль/л [14–16]. Негативное влияние вариабельности гликемии сопоставимо с воздействием таких факторов, как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и пожилой возраст. Средняя амплитуда колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glycemic Excursions – MAGE) $\geq 3,4$ ммоль/л была независимым предиктором развития коронарного атеросклероза [17]. В исследованиях *in vitro* отмечена значимая роль вариабельности гликемии в стимуляции апоптоза тубулоинтерстициальных клеток почек [18].

Доказано, что иДПП-4, глюкозозависимо влияя на постпрандиальную гипергликемию и секрецию глюкагона, а также на аппетит и замедление пассажа пищи по желудочно-кишечному тракту, уменьшают вариабельность гликемии [18, 19]. В исследовании S. Arnolds и соавт. при обследовании

трех групп пациентов с СД 2 типа, получавших в комбинации с гларгином метформин, эксенатид и иДПП-4, наименьшие показатели площади под кривой (Area Under the Curve – AUC), MAGE и частоты гипогликемических состояний были в группе иДПП-4 [20].

В исследовании EXAMINE частота гипогликемий в группе монотерапии алоглиптином составила 1,5% по сравнению с 1,6% в группе плацебо. При сравнении с глипизидом отмечено преимущество алоглиптина. Так, гипогликемия была выявлена у 5,4% принимавших алоглиптин и 26,0% получавших глипизид [21].

В доклинических исследованиях показаны как кардиоваскулярные, так и нефропротективные свойства иДПП-4, связанные с гликемическими и негликемическими эффектами (рис. 3) [6].

При исследовании биоптатов почек пациентов с ДН обнаружено повышение экспрессии ДПП-4 на поверхности клеток эпителия и эндотелия в почечных клубочках и проксимальных канальцах [22–24]. Это способствует реализации ГПП-1-независимых почечных эффектов иДПП-4.

Согласно результатам экспериментальных исследований, иДПП-4 на фоне улучшения углеводного и липидного обмена способствовали снижению мочевины в крови и малонового диальдегида в тканях почек, толщины базальной мембраны клубочков, проявлений гломерулосклероза, гиалиноза клубочков и артериол, степени интерстициального фиброза [25, 26], тубулярной атрофии [27], АУ [28–30], белка подоцитов нефрина [31], фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина 1β (ИЛ- 1β), С-реактивного белка, что сопровождалось торможением апоптоза и оксидативного стресса [32, 33]. В эксперименте введение алоглиптина приводило к увеличению диуреза и экскреции натрия [34].

В клинических исследованиях иДПП-4 также продемонстрировали положительное влияние на АУ [35, 36], креатинин [37], соотношение «альбумин/креатинин мочи» [38, 39], показатели липидного спектра, НОМА-IR, С-реактивный белок, экскрецию коллагена IV с мочой (маркера клубочковой дисфункции) [25].

В исследовании ENTIRE при приеме алоглиптина наблюдалось значимое снижение уровня HbA1c в среднем на 1,1%, при этом 53% обследованных достигли HbA1c менее 7,0% [40]. При переходе с ситаглиптина в дозе 25 мг/сут на алоглиптин в дозе 50 мг/сут на фоне комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с СД 2 типа отмечалось уменьшение АУ и маркеров оксидативного стресса. При сравнении с другими иДПП-4 снижение АУ было наиболее выраженным в группе алоглиптина [41, 42]. В исследовании H. Takeda и соавт. у пациентов с СД 2 типа через три месяца на фоне приема алоглиптина уровень HbA1c уменьшился на $0,74 \pm 1,45\%$ во всех возрастных группах. Снижение СКФ было незначительным и составило 1,5–6,5 мл/мин/1,73 м² в течение года [43].

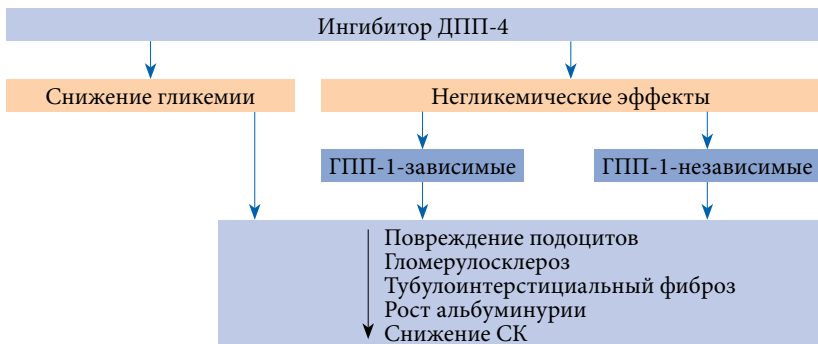


Рис. 3. Механизмы нефропротективного действия ингибиторов ДПП-4



При изучении влияния вариабельности гликемии на формирование хронических осложнений СД установлено, что алоглиптин способствовал уменьшению стандартного отклонения с 40,4 до 27,4 мг/дл к 22-му и до 28,8 мг/дл к 28-му дню терапии [44].

В клинических исследованиях также показано положительное влияние алоглиптина на липидный обмен – значимое снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) при длительном применении [45, 46].

В свете гемодинамической теории формирования ДН и рассмотрения АГ как фактора риска развития и прогрессирования ДН и ХБП актуальными представляются результаты исследования S. Kishimoto и соавт. Так, лечение алоглиптином в течение одного года помимо значимого уменьшения уровня HbA1c сопровождалось значимым снижением систолического АД (САД) – с 137 до 120 мм рт. ст. ($p < 0,01$) и диастолического АД (ДАД) – с 79 до 70 мм рт. ст. ($p < 0,01$), а также уменьшением жесткости артерий [47].

Одной из причин развития эндотелиальной дисфункции при СД, АГ, ишемической болезни сердца, гиперлипидемии может быть нарушение в системе эндотелиальных клеток-предшественников [48]. В работах R. Negro и соавт. указано на увеличение их продукции у больных СД 2 типа при терапии алоглиптином [49] и гликлазидом [50]. Кроме того, в эксперименте алоглиптин способствовал активации аутофагии в периваскулярной жировой ткани, что приводило к улучшению ЭЗВД [51].

Безопасность алоглиптина (в том числе отсутствие побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и почек) подтверждена в крупномасштабных исследованиях. Низкий риск гипогликемий, нейтральное влияние на вес и потенциальное улучшение функции β -клеток [52] – важные компоненты терапии иДПП-4 в реальной клинической практике. Представлены убедительные данные о том, что лечение алоглиптином не ассоциируется с повышением риска развития панкреатита или рака поджелудочной железы [48].

В настоящее время в литературе не опубликованы данные о предпочтительном применении тех или иных групп пероральных сахароснижающих препаратов у больных СД 2 типа, имеющих коморбидную патологию – сочетание СД с гипофункцией щитовидной железы. Проведено ограниченное количество исследований, посвященных связи между гормонами щитовидной железы и инкретиновой системой. При этом их результаты довольно противоречивы. Так, в эксперименте выявлено отсутствие пика ответа ГИП тиреоидэктомированных крыс при проведении перорального глюкозотолерантного теста [53].

При исследовании инкретинового эффекта S. Alemdar и соавт. обнаружили, что у пациентов с некомпенсированным гипотиреозом пики концентрации ГПП-1 и ГИП отмечаются на 90-й минуте проведения перорального глюкозотолерантного теста, у лиц без нарушения функции щитовидной железы – на 30-й минуте [54]. После достижения эутиреоид-

ного состояния пиковые уровни ГПП-1 и ГИП также определялись через 30 минут. Авторы исследования сделали вывод о нарушении в системе инкретинового эффекта при гипотиреозе в виде снижения инкретинового ответа [54].

С учетом доказанного положительного влияния препаратов группы инкретинов на углеводный и липидный обмен, вариабельность гликемии, артериальное давление, функциональное состояние эндотелия, системное воспаление, массу тела не вызывает сомнения целесообразность их использования при лечении больных СД 2 типа с гипофункцией щитовидной железы. Кроме того, принимая во внимание потенциальные нефропротективные эффекты и возможность использования иДПП-4 при снижении СКФ, следует рассматривать возможность их назначения при любой стадии ХБП [5].

Цель исследования

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности иДПП-4 алоглиптина у пациентов с СД 2 типа и ХБП в сочетании с первичным гипотиреозом (ПГ) в отношении коррекции углеводного и липидного обмена, артериального давления, эндотелиальной дисфункции, показателей функции почек и активности интраабдоминальной жировой ткани.

Материал и методы

Обследовано 43 больных СД 2 типа с ХБП С1–3 в сочетании с ПГ (у 22 – аутоиммунный тиреоидит, у троих – послеоперационный гипотиреоз). Средний возраст пациентов составил 55 (52; 57) лет, длительность СД – 12 (10; 14) лет, длительность гипотиреоза – 8 (7; 9) лет, индекс массы тела (ИМТ) – 32,6 (27,9; 36,0) кг/м².

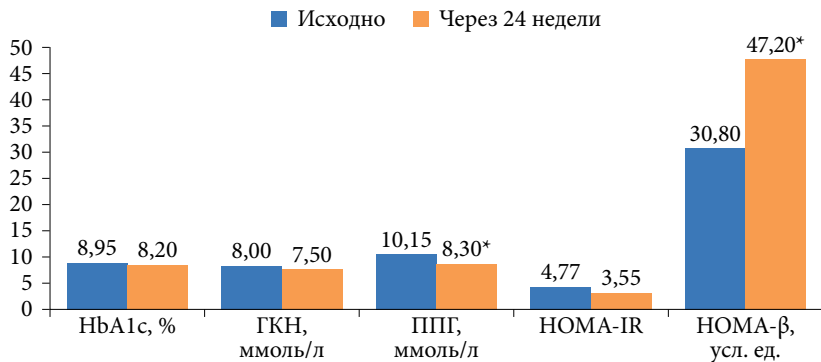
Исходно все обследуемые получали терапию производными сульфонилмочевины гликлазидом МВ в дозе 90–120 мг/сут, глимепиридом в дозе 4 мг/сут в сочетании с метформином в дозе 2000–2500 мг/сут, которая не привела к достижению индивидуальной целевой гликемии (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – от 8,2 до 10,0%).

Были сформированы две группы по 25 и 18 человек, сопоставимые по возрасту, длительности СД, ИМТ, уровню HbA1c, показателям липидного профиля, АД, АУ и СКФ.

У пациентов первой группы к лечению добавлен алоглиптин в дозе 25 мг/сут, во второй группе инициирована инсулинотерапия базальным компонентом – аналогами инсулина (инсулином гларгин, инсулином детемир).

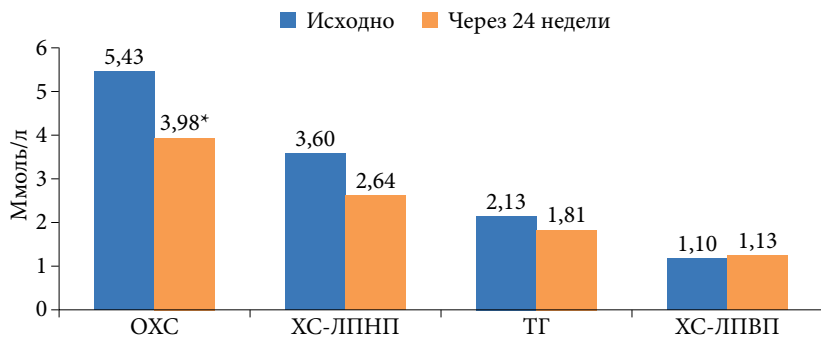
Исследованы параметры углеводного обмена (HbA1c, глюкоза крови натощак (ГКН), постпрандиальная гликемия (ППГ)), липидного обмена (общий холестерин (ОХС), ХС-ЛПНП, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды (ТГ)), АУ в утренней порции мочи (аппарат Nycocard Reader производства Axis-Shield, Норвегия), тиреоидные гормоны (тиреотропный гормон, свободный тироксин), инсулин с расчетом индекса инсули-

норезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) и показателя функциональной активности β-клеток (Homeostasis Model Assessment β – HOMA-β). Концентрации гормонов и цитокинов жировой ткани – ингибитора активации плазминогена 1 (PAI-1), лептина, ИЛ-6, ФНО-α определяли методом иммунофлуоресцентного анализа. СКФ рассчитывали по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) на основании уровня креатинина (CKD-EPI-creat, 2009 г.).



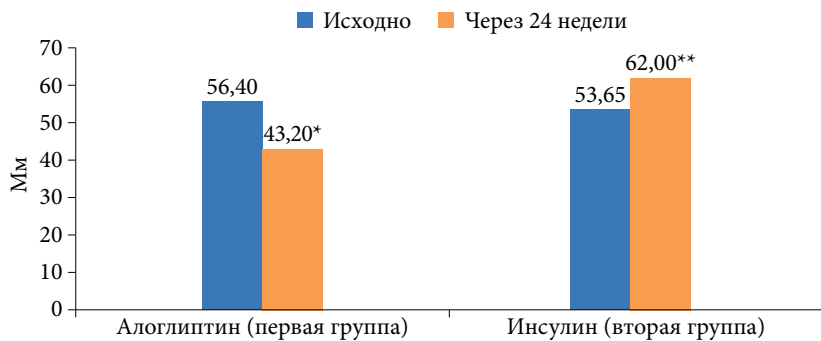
* Различия статистически значимы относительно исходных показателей.

Рис. 4. Динамика показателей углеводного обмена, НОМА-IR и НОМА-β на фоне терапии алоглиптином



* Различия статистически значимы относительно исходных показателей.

Рис. 5. Динамика показателей липидного спектра на фоне терапии алоглиптином



* Различия статистически значимы относительно исходных показателей.

** Различия статистически значимы с первой группой.

Рис. 6. Динамика толщины ИАЖ на фоне терапии алоглиптином и инсулином

Для суточного мониторинга артериального давления (СМАД) использовали аппарат системы «Валента» (Россия). Оценку ЭЗВД проводили по методике D. Celermajer (1999 г.) с определением прироста диаметра плечевой артерии (Δd). Оценка толщины интраабдоминального жира (ИАЖ) проводилась с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) на аппарате LOGIQ Book XP (General Electric Medical Systems, Китай).

В исследование не включали пациентов с СД 1 типа, обострением инфекций мочевыводящих путей, ХБП С4–5.

Статистический анализ результатов выполнен с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Оценка распределения признаков (проверка нормальности) осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Описание количественных признаков представлено в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей (Me (Q25; Q75)). Межгрупповые различия независимых выборок оценивали с использованием критерия Манна – Уитни, ранговую корреляцию признаков – коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Перед включением в исследование все пациенты добровольно подписали информированное согласие.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Результаты

За время наблюдения (24 недели) в обеих группах отмечено улучшение параметров углеводного обмена: снижение уровня HbA1c в первой группе на 0,75% ($p = 0,0765$), во второй – на 1,10% ($p = 0,0474$). В первой группе также выявлено статистически значимое снижение ППГ, ОXS, явная тенденция к уменьшению уровня XС-ЛПНП, снижение НОМА-IR на 1,22 и увеличение НОМА-β на 16,4 усл. ед. (рис. 4 и 5). Во второй группе наметилась тенденция к снижению ГКН ($p = 0,0517$), вероятно, обусловленная эффектом базального инсулина.

ИМТ достоверно не изменился. Однако в первой группе отмечена тенденция к его снижению ($-1,54 \text{ кг/м}^2$), а во второй – к увеличению ($+1,96 \text{ кг/м}^2$). При оценке динамики толщины ИАЖ в первой группе наблюдалось значимое ее уменьшение относительно исходных показателей, а также относительно показателей второй группы. Через 24 недели во второй группе толщина ИАЖ увеличилась (рис. 6). При этом динамика подкожного жира не зафиксирована. Через 24 недели в первой группе выявлено значимое снижение уровня лептина и PAI-1 (рис. 7).

Уровень эндотелина 1, характеризующего синтетическую функцию эндотелия, уменьшился незначимо (см. рис. 7). При этом показатель ЭЗВД на фоне терапии продемонстрировал явную тенденцию к увеличению в первой группе. При межгрупповом сравнении через 24 недели Δd в первой группе более чем в два раза был выше, чем во второй (рис. 8).

ПОСТАВЬ ДИАБЕТ на паузу



Реклама

Випидия[®]
алоглиптин

Випдомет[®]
алоглиптин+метформин

↓ нефатального ИМ*
-14%¹

↓ MACE***
-19%¹

↓ СС смертности*
-39%¹

**Единственный иДПП-4*, показавший снижение риска
СС осложнений** у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 кв. м^{2,3}**

*По результатам проведенного субанализа исследования EXAMINE² в подгруппе пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² ИМ - инфаркт миокарда

**Конечная точка MACE - большие нежелательные (неблагоприятные) сердечно-сосудистые события. Комбинированная конечная точка времени до развития всех случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода.

1. Ferreira, et al. BMC Medicine. 2020; 18: 165. URL: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>.

2. Пациенты с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м².

3. Ferreira et al. BMC Medicine (2020) 18:165 <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>.

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

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

STADA

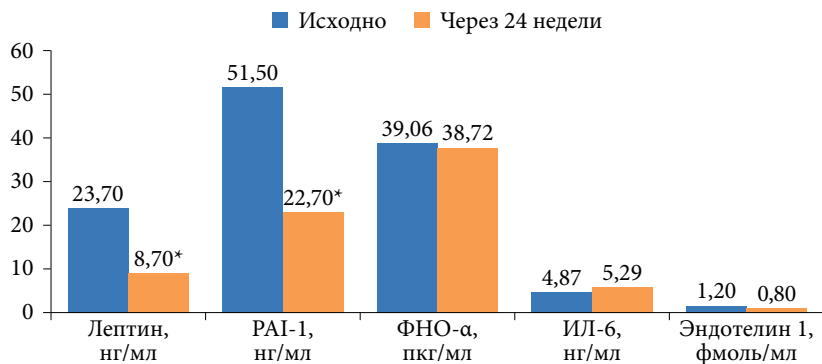
100825
АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия,
г. Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.
Факс: +7 (831) 430-72-13.
www.stada.ru.



Для просмотра
инструкции
по применению
отсканируйте QR-код:

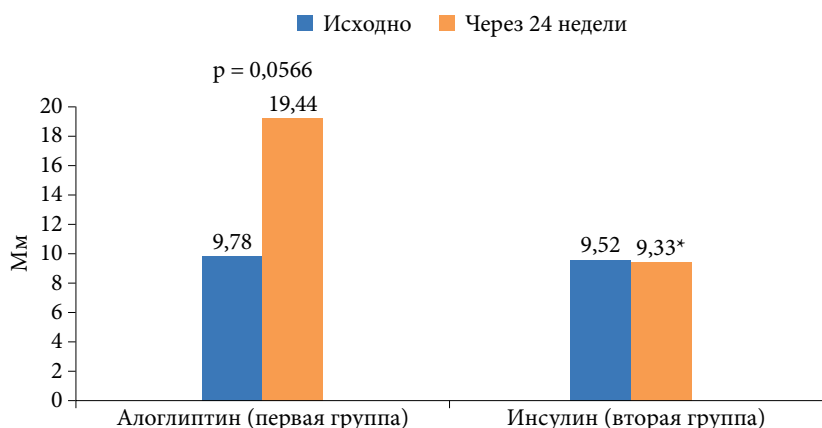
Больше информации
на сайте
www.endocrinology.ru -
отсканируйте QR-код!





* Различия статистически значимы относительно исходных показателей.

Рис. 7. Динамика показателей адипокинов и цитокинов ИАЖ на фоне терапии алоглиптином



* Различия статистически значимы с первой группой.

Рис. 8. Динамика ЭЗВД (Δd) на фоне лечения алоглиптином и инсулином

При анализе результатов СМАД явной динамики САД и ДАД через 24 недели не установлено. При этом на фоне лечения алоглиптином отмечена тенденция к снижению индекса времени САД 24 с 32,96 (3,33; 72,41) до 17,39 (0,53; 15,00) % ($p = 0,5574$) и повышению суточного индекса ДАД с 9,00 (2,60; 16,20) до 13,51 (5,06; 20,00) % ($p = 0,2130$). Через 24 недели терапии в первой группе САД 24 было на 8 мм рт. ст. ниже, суточный индекс САД – в три раза выше, суточный индекс ДАД – на 5,26% больше, чем во второй группе. Однако различия были статистически незначимые.

Медиана АУ на фоне терапии снизилась с 20,0 до 5,0 мг/л ($p = 0,4111$) в первой группе и возросла с 0,0 до 20,0 мг/л ($p = 0,2691$) во второй группе. Значимого изменения СКФ за период наблюдения в обеих группах не отмечено.

Переносимость алоглиптина была хорошей. Явных гипогликемических состояний и побочных явлений не наблюдалось.

Заключение

Применение алоглиптина в комбинированной терапии СД 2 типа у больных ХБП в сочетании с гиподисфункцией щитовидной железы способствует улучшению показателей углеводного обмена (с преимущественным влиянием на постпрандиальную гликемию), липидного спектра, эндотелийзависимой вазодилатации, снижению альбуминурии, массы тела, толщины интраабдоминальной жировой ткани и уровня ряда адипокинов, влияет на инсулинорезистентность и функциональную активность β -клеток. Это подтверждает целесообразность использования данного препарата при лечении больных СД 2 типа с гиподисфункцией щитовидной железы и ХБП на любой стадии. ☺

Литература

1. IDF. Diabetes Atlas. 10th ed., 2021 // <https://diabetesatlas.org/en/>. Дата доступа 14.12.2021.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом / под ред. М.В. Шестаковой, М.Ш. Шамхаловой, И.Я. Ярэк-Мартьяновой и др. М., 2014.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020; 98 (4S): S1–S115.
4. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021.
6. Корбут А.И., Климонтов В.В. Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты. *Сахарный диабет.* 2016; 19 (1): 53–63.
7. Alfayez O.M., Al Yami M.S., Alshibani M., et al. Network meta-analysis of nine large cardiovascular outcome trials of new antidiabetic drugs. *Prim. Care Diabetes.* 2019; 13 (3): 204–211.
8. Бабенко А.Ю., Байрашева В.К. Диабетическая нефропатия. Зависит ли ренопротекция от выбора сахароснижающей терапии? *Медицинский совет.* 2015; 7: 32–43.
9. Fioretto P., Frascari A. Роль препаратов инкретинового ряда в лечении диабетической нефропатии. *Сахарный диабет.* 2018; 21 (5): 395–398.
10. Carraro-Lacroix L.R., Malnic G., Girardi A.C.C. Regulation of Na^+/H^+ exchanger NHE3 by glucagon-like peptide 1 receptor agonist exendin-4 in renal proximal tubule cells. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009; 297 (6): F1647–1655.
11. Schlatter P., Beglinger C., Drewe J., Gutmann H. Glucagon-like peptide-1 receptor expression in primary porcine proximal tubular cells. *Regul. Pept.* 2007; 141 (1–3): 120–128.
12. Capuano A., Sportiello L., Maiorino M.I., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 989–1001.



13. Ndefo U.A., Okoli O., Erowele G. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2014; 71 (2): 103–109.
14. Nauck M.A., Meininger G., Sheng D., et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2007; 9 (2): 194–205.
15. Rizzo R.M., Barbieri M., Marfella R., Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35 (10): 2076–2082.
16. Shannon R.P., Angeli F.S. Beyond glucose: cardiovascular effects of incretins and dipeptidyl peptidase-4 substrates. *Eur. Heart J. Suppl.* 2012; 14 (Suppl. B): B14–B21.
17. Su G., Mi S., Tao H., et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2011; 10: 19.
18. Бабенко А.Ю., Красильникова Е.И., Лихоносов Н.П. и др. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2014; 4: 72–80.
19. Marfella R., Barbieri M., Grella R., et al. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J. Diabetes Complications.* 2010; 24 (2): 79–83.
20. Arnolds S., Dellweg S., Clair J., et al. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study. *Diabetes Care.* 2010; 33 (7): 1509–1515.
21. Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16 (12): 1239–1246.
22. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Байрамов А.А. и др. Перспективы нефропротекции при сахарном диабете 2-го типа с использованием ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина. *Медицинский совет.* 2017; 3: 8–16.
23. Sharkovska Y., Reichetzeder C., Alter M., et al. Blood pressure and glucose independent renoprotective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in a mouse model of type-2 diabetic nephropathy. *J. Hypertens.* 2014; 32 (11): 2211–2223.
24. Pala L., Mannucci E., Pezzatini A., et al. Dipeptidyl peptidase-IV expression and activity in human glomerular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 310 (1): 28–31.
25. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Чефу С.Г. и др. Ингибиторы ДПП-4: от сахароснижающего эффекта до нефропротекции. *Балтийский журнал современной эндокринологии.* 2015; 11: 23–26.
26. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Дмитриев Ю.В. и др. Нефропротективные свойства ингибитора ДПП-4 в условиях экспериментальной диабетической нефропатии. *Современные проблемы науки и образования.* 2015; 3: 247–248.
27. Mega C., de Lemos E.T., Vala H., et al. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat). *Exp. Diabetes Res.* 2011; 2011: 162092.
28. Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2011; 58 (1): 69–73.
29. Harashima S.I., Ogura M., Tanaka D., et al. Sitagliptin add-on to low dosage sulphonylureas: efficacy and safety of combination therapy on glycaemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pract.* 2012; 66 (5): 465–476.
30. Mori H., Okada Y., Arai T., Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Investig.* 2014; 5 (3): 313–319.
31. Nistala R., Habibi J., Aroor A., et al. DPP4 inhibition attenuates filtration barrier injury and oxidant stress in the Zucker obese rat. *Obesity (Silver Spring).* 2014; 22 (10): 2172–2179.
32. Ferreira L., Teixeira-de-Lemos E., Pinto F., et al. Effect of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 592760.
33. Marques C., Mega C., Gonçalves A., et al. Sitagliptin prevents inflammation and apoptotic cell death in the kidney of type 2 diabetic animals. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 538737.
34. Rieg T., Gerasimova M., Murray F., et al. Natriuretic effect by exendin-4, but not the DPP-4 inhibitor alogliptin, is mediated via the GLP-1 receptor and preserved in obese type 2 diabetic mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012; 303 (7): F963–F971.
35. Penno G., Garofolo M., Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. *Nutrit. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016; 26 (5): 361–373.
36. Schnell O., Standl E., Catrinou D., et al. Report from the 1st Cardiovascular Outcome Trial (CVOT) Summit of the Diabetes & Cardiovascular Disease (D&CVD) EASD Study Group. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016; 15: 33.
37. Cooper M., Perkovic V., McGill J.B., et al. Kidney disease end points in a pooled analysis of individual patient-level data from a large clinical trials program of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor linagliptin in type 2 diabetes. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 66 (3): 441–449.
38. Tani S., Nagao K., Hirayama A. Association between urinary albumin excretion and low-density lipoprotein heterogeneity following treatment of type 2 diabetes patients with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin: a pilot study. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2013; 13 (6): 443–450.
39. Watanabe M., Furuya F., Kobayashi T. DPP-4 inhibitor vildagliptin reduces urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Endocrine Abstracts.* 2012; 29: P687.
40. Indovina F., Falcetta P., Del Prato S. и др. Сахарный диабет 2 типа. Комбинированная терапия на старте заболевания. *Сахарный диабет.* 2018; 21 (5): 386–394.
41. Шестакова Е.А. Выбор второй линии терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: активация метаболической памяти. *Сахарный диабет.* 2017; 20 (5): 356–362.
42. Fujita H., Tani H., Murayama H., et al. DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1 α in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy. *Endocr. J.* 2014; 61 (2): 159–166.



43. Takeda H., Sasai N., Ito S., et al. Efficacy and safety of alogliptin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Med. Res.* 2019; 11 (9): 651–663.
44. Nishimura R., Osonoi T., Bed Y., et al. A randomized pilot study of the effects of trelagliptin and alogliptin on glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Adv. Ther.* 2019; 36 (11): 3096–3109.
45. Kurozumi A., Okada Y., Arao T., et al. Comparison of effects of anagliptin and alogliptin on serum lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients. *J. Diabetes Investig.* 2018; 9 (2): 360–365.
46. Takebayashi K., Suzuki T., Naruse R., et al. Long-term effect of alogliptin on glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes: a 3.5-year observational study. *J. Clin. Med. Res.* 2017; 9 (9): 802–808.
47. Kishimoto S., Kinoshita Y., Matsumoto T., et al. Effects of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin on blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Hypertens.* 2019; 32 (7): 695–702.
48. Моргунов Л.Ю. Алоглиптин: эффективность, безопасность, новые возможности. *Медицинский совет.* 2020; 7: 42–49.
49. Negro R., Greco E.L., Greco G. Active stromal cell-derived factor 1 α and endothelial progenitor cells are equally increased by alogliptin in good and poor diabetes control. *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes.* 2017; 10: 1179551417743980.
50. Negro R., Greco E.L., Greco G. Alogliptin and gliclazide similarly increase circulating endothelial progenitor cells in type 2 diabetes patients. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2019; 127 (4): 215–219.
51. Zhu B., Li Y., Mei W., et al. Alogliptin improves endothelial function by promoting autophagy in perivascular adipose tissue of obese mice through a GLP-1-dependent mechanism. *Vascul. Pharmacol.* 2019; 115: 55–63.
52. Saisho Y. Alogliptin benzoate for management of type 2 diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015; 11: 229–243.
53. Doong M.L., Wang J.W., Chung S.C., et al. Regulation of thyroid hormones in the secretion of insulin and gastric inhibitory polypeptide in male rats. *Metabolism.* 1997; 46 (2): 154–158.
54. Alemdar S., Yilmaz N., Ozdem S., Sari R. Incretin levels in patients with hypothyroidism and the evaluation of incretin levels alterations with treatment. *Asian Biomedicine.* 2019; 13 (1): 3–9.

The Use of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with Chronic Kidney Disease and Thyroid Hypofunction

S.V. Berstneva, PhD¹, O.M. Uryasyev, MD, PhD, Prof.¹, M.N. Kuzin², K.M. Kuzina³

¹ I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

² Ryazan Regional Clinical Hospital

³ SM-Clinic Medical Center, Ryazan

Contact person: Svetlana V. Berstneva, berst.ru@mail.ru

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD) in combination with primary hypothyroidism (PH).

Material and methods. 43 patients with type 2 diabetes with CKD C1–3 in combination with PH were examined. Initially, all patients received therapy with sulfonylurea derivatives in combination with metformin, which did not lead to the achievement of individual target glycemic control (glycated hemoglobin (HbA1c) level from 8.2 to 10.0%). Two groups of 25 and 18 people were formed. Patients of the first group were treated with alogliptin at a dose of 25 mg/day. Basal insulin therapy was initiated in the second group.

The general clinical examination and study of albuminuria (AU), thyroid hormones, insulin with the calculation of HOMA-IR and HOMA- β , adipokines – leptin, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), interleukin 6, tumor necrosis factor α were carried out. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the formula CKD-EPI-creat (2009). The thickness of intraabdominal fat (IAF) was also estimated using ultrasound. Daily monitoring of blood pressure (DMBP) was carried out. Endothelium-dependent vasodilation (EDV) was determined by the increase in the diameter of the brachial artery – Δd (1999).

Results. During the follow-up period (24 weeks), both groups showed the decrease in the level of HbA1c: in the first group by 0.75% ($p = 0.0765$), in the second – by 1.1% ($p = 0.0474$). In addition, in the first group, postprandial glycaemia and the level of total cholesterol significantly decreased, and there was the tendency to decrease low-density lipoprotein cholesterol. HOMA-IR decreased by 1.22, HOMA- β increased by 16.40 units. There was the tendency to decrease the body mass index (-1.54 kg/m^2), the significant decrease in the thickness of the IAG according to ultrasound, adipokines (leptin and PAI-1). In the first group, the EDV – Δd indicator showed the clear tendency to increase – from 9.78 (4.39; 16.65) to 19.44 (11.11; 21.95) mm ($p = 0.0566$), while after 24 weeks it significantly differed from the indicator of the second group – 9.33 (5.82; 12.20) mm ($p = 0.0365$). In the first group, the median AU decreased from 20.0 to 5.0 mg/l ($p = 0.4111$). There was no significant change in GFR in both groups.

Conclusion. The use of alogliptin in the combined therapy of type 2 diabetes mellitus in patients with CKD in combination with thyroid hypofunction improves carbohydrate and lipid metabolism, endothelium-dependent vasodilation and functional activity of beta cells, reduces insulin resistance, intraabdominal adipose tissue thickness and the level of a number of adipokines.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, primary hypothyroidism, alogliptin



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?
Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!**





Предиабет – что мы о нем знаем?

И.И. Голодников

Адрес для переписки: Иван Иванович Голодников, golodnikov@fbm.msu.ru

Для цитирования: Голодников И.И. Предиабет – что мы о нем знаем? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (32): 16–20.
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-32-16-20

В XXI веке ожирение было признано неинфекционной пандемией, поражающей не только взрослых, но и подростков. Параллельно с увеличением распространенности ожирения возрастает число случаев развития инсулинорезистентности и предиабета ввиду их общих патофизиологических путей. Если своевременно не принять меры, существенно повышается риск развития сахарного диабета 2 типа, для лечения которого требуются большие ресурсы как со стороны врача и системы обязательного медицинского страхования, так и со стороны пациента. Наиболее рациональным способом профилактики является здоровый образ жизни, а именно нормокалорийное питание с достаточным количеством клетчатки и физическая активность. Данные рекомендации актуальны и для лиц с уже имеющимися нарушениями углеводного обмена. В статье рассмотрены патофизиологические аспекты предиабета, его связь с ожирением, факторы риска и способы коррекции, в том числе с помощью новых препаратов.

Ключевые слова: предиабет, инсулинорезистентность, ожирение, сахарный диабет, сахароснижающая терапия, углеводный обмен

Введение

За последние 100 лет кардинально изменился образ жизни человека. Высокая физическая активность сменилась сидячим, малоподвижным образом жизни. При этом отмечается избыточное поступление энергетических ресурсов, а именно легкодоступных углеводов и жиров.

В основе этого лежат современные технологии – начиная со средств автоматизации, например лифта и машин, и заканчивая удешевлением высокофруктозного кукурузного сиропа, массово добавляемого в подавляющее большинство сладких напитков и снеков [1].

Как следствие, повышение массы тела.

Согласно докладу европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения от 3 мая 2022 г., в европейском регионе у 59% взрослых, а также у 29% мальчиков и 27% девочек (практически каждый третий ребенок) имеет место избыточная масса тела или ожирение [2]. После открытия J. Friedman в 1994 г. лептина стало понятно, что жировая ткань не столько эстетический дефект, сколько эндокринный орган, синтезирующий множество медиаторов и сигнальных веществ, именуемых адипокинами, посредством которых жировая ткань связана с другими органами и системами [3, 4].

В исследованиях HPFS, Framingham и NHS показано, что ожирение является важнейшим фактором риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа. Так, с каждым килограммом массы тела риск возникновения патологии возрастает на 4,5%. При увеличении массы тела на 8,0–10,9 кг – в 2,7 раза [5].

Однако не у всех пациентов с ожирением развивается СД 2 типа.

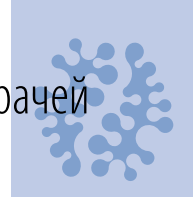
СД 2 типа предшествует предиабет – состояние, объединяющее нарушенную толерантность к глюкозе и нарушенную гликемию натощак и поддающееся коррекции. В статье рассмотрены диагностика предиабета, его этиология, факторы риска и способы коррекции.

Диагностика

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2021 г., нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе диагностируются при определенных значениях гликемии (таблица) [6]. Аналогичные критерии диагностики представлены в рекомендациях американской и европейской диабетологических ассоциаций [7, 8]. Необходимо отметить, что уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) от 6,0 до 6,4% не позволяет поставить какой-либо диагноз [6]. Использование средств непрерывного мониторинга глюкозы у данных пациентов в действующих клинических рекомендациях не регламентировано, однако это может способствовать оперативной реакции пациента на колебания гликемии в ответ на прием пищи и, как следствие, снижению веса [9].

Факторы риска

Факторы риска развития предиабета можно разделить на две группы – модифицируемые и немодифицируемые. Модифицируемые факторы включают нутриентный статус, физическую активность, соблюдение суточных ритмов, вредные привычки, немодифицируемые – возраст, пол, наследственность и экологическую ситуацию в месте постоянного проживания (относительно немодифицируемый фактор при возможности смены места жительства) [10, 11].



В коррекции факторов первой группы ключевая роль отводится пациенту. В обязанности врача входит дать соответствующие рекомендации и оценить эффективность предпринятых действий.

Ведущим фактором риска развития ожирения и предиабета считается западный стиль питания, для которого характерно потребление большого количества мяса, обработанной и рафинированной пищи, быстрых углеводов или фастфуда [12]. Согласно канонам здорового питания, на продукты растительного происхождения должно приходиться примерно 75%, животного происхождения – около 25% рациона. Основу рациона должны составлять овощи, зерновые, бобовые, орехи, семена. Их дополняют молочными продуктами с низким содержанием жира, рыбой, птицей и небольшим количеством мяса. Кроме того, должно быть ограничено потребление сахара и продуктов на основе фруктозы, в том числе фруктов [1, 13].

В исследовании NHS, которое продолжалось практически 24 года, было показано, что диета с большим соотношением крахмала к зерновым волокнам и меньшим потреблением клетчатки повышала риск возникновения СД 2 типа. Так, при сравнении первого и пятого квантилей потребление крахмала ассоциировалось с более высоким относительным риском развития СД 2 типа, а общей клетчатки, клетчатки злаков, фруктовой клетчатки – с меньшим риском (1,23 против 0,80, 0,71 и 0,79 соответственно) [14].

Не менее важное значение придается относительному и абсолютному количеству мышечной массы. Мышечную массу можно рассматривать как маркер общего физического развития организма [15]. Уменьшение мышечной массы и силы мышц связано с процессом старения или саркопенией. Последняя в свою очередь обуславливает повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения двигательной активности, падений и переломов. Более того, низкое количество мышечной ткани прямо коррелирует с возрастанием риска смерти [16, 17].

Уменьшение мышечной массы может носить как физиологический (у пожилых вследствие старения организма), так и патологический (у молодых вследствие низкой физической активности) характер.

Скелетные мышцы участвуют в опосредованной инсулином утилизации глюкозы посредством глюкозного транспортера 4. Установлено, что у мышей без глюкозного транспортера 4 развивалась выраженная инсулинорезистентность и нарушалась толерантность к глюкозе [18].

Инсулинорезистентность является результатом потери мышечной массы, повышения активности липолиза и последующего высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани, что в свою очередь приводит к ингибированию гормона роста/инсулиноподобного фактора роста 1 и уменьшению регенерации мышц. Инсулинорезистентность связана с активацией глюконеогенеза, ингибированием β -оксидации, повышением уровня жирных кислот, нарушением транспорта триглицеридов, что обуславливает аккумуляцию триглицеридов в печени и скелетных мышцах [19, 20].

Инсулинорезистентность лежит в основе нарушений углеводного обмена как в начале развития СД 2 типа, на этапе предиабета, так и при его клинической манифестации.

Диагностические критерии нарушений углеводного обмена

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	цельная капиллярная кровь	венозная кровь
Норма		
Натощак	< 5,6	< 6,1
и Через 2 часа после ПГТТ	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет		
Натощак	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
или Через 2 часа после ПГТТ	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
или Случайное определение	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 7,0
и Через 2 часа после ПГТТ	$\geq 7,8 < 11,1$	$\geq 7,8 < 11,1$
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 6,1 < 7,0$
и Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	< 7,8	< 7,8

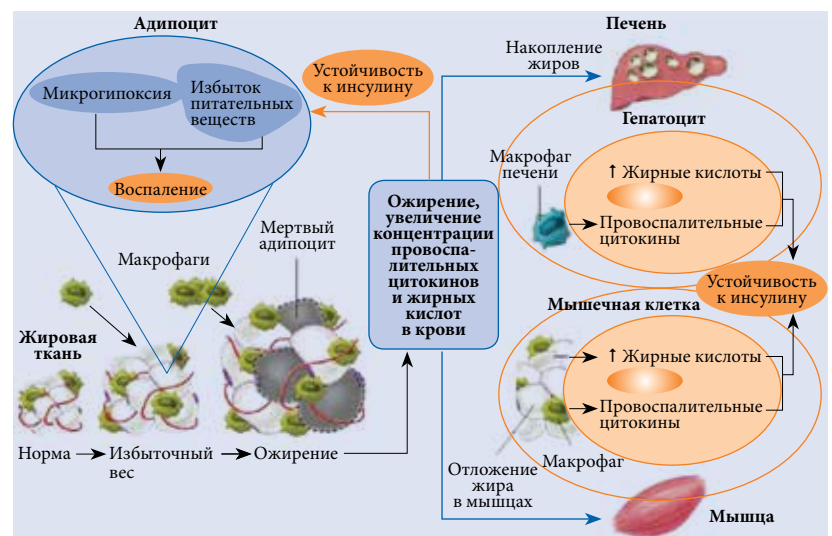
Примечание. ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.

Патофизиологическая основа инсулинорезистентности и предиабета

Организм человека является открытой энергетической системой. В нем непрерывно происходят процессы синтеза, деградации и накопления веществ, поступления энергии извне (пища). В нормальных физиологических условиях поступление энергии приблизительно равно ее расходу [21]. В условиях гиперкалорийного питания избыток энергии аккумулируется в виде триглицеридов в адипоцитах, способствуя увеличению их размера, или гипертрофии.

На фоне избыточного размера адипоцитов происходят нарушения их кровоснабжения, развитие воспаления и гибель. Формируется порочный круг, приводящий к развитию инсулинорезистентности (рисунок) [22].

Ниже приведены ключевые моменты данного процесса. В результате высококалорийной диеты увеличивается масса жировой ткани и одновременно количество Т-лим-



Хронология развития ожирения, хронического воспаления и инсулинорезистентности в жировой, мышечной и печеночной тканях



фоцитов и нейтрофилов в ней. Далее начинают рекрутироваться макрофаги – преимущественно M1. Макрофаги M1 характеризуются провоспалительной направленностью, M2 – противовоспалительной. При наборе веса баланс смещается в сторону первых. На фоне инфильтрации жировой ткани клетками иммунной системы увеличивается количество цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α и интерлейкина β , которые способны активировать инсулиновый рецептор. Однако в отличие от физиологического пути при активации инсулином своего рецептора и фосфорилировании тирозина цитокины активируют серинкиназу. В результате запускается фосфорилирование другой аминокислоты – серина, в том числе в субстрате инсулинового рецептора. Этот процесс нарушает внутриклеточный сигнальный путь инсулина, что приводит к инсулинорезистентности [22].

Способы коррекции

С учетом общей этиологии предиабета и СД 2 типа схемы их коррекции схожи.

Прежде всего необходимо мотивировать пациента на расширение физической активности и нормализацию рациона.

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, физическая активность должна быть умеренной интенсивности (быстрая ходьба, плавание, велосипед, танцы) и продолжительностью не менее 30 минут в день и не менее 150 минут в неделю. Рекомендации по питанию при предиабете и СД 2 типа не различаются [6].

Основной задачей модификации образа жизни на начальном этапе лечения является создание отрицательного энергетического баланса с целью снижения веса, что приведет к снижению инсулинорезистентности и, следовательно, коррекции нарушений углеводного обмена.

Если на фоне изменения образа жизни не удается достичь целевой гликемии, возможно добавление медикаментозной терапии.

На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке представлено ограниченное количество препаратов, зарегистрированных по показанию «нарушенная толерантность к глюкозе», а именно метформин и Субетта®. Метформин широко известен с 70-х гг. прошлого века. Его влияние на предиабет оценивалось в исследованиях DPP

и DPPOS. Результаты данных исследований подтвердили снижение риска перехода предиабета в сахарный диабет 2 типа на фоне приема метформина [23, 24].

В 2010 г. на отечественный фармацевтический рынок был выведен новый препарат Субетта® («Научно-производственная фирма «Материя Медика Холдинг»», Россия) [25]. Действующие вещества препарата Субетта® – технологически обработанные аффинно очищенные антитела к С-концевому фрагменту β -субъединицы рецептора инсулина и эндотелиальной NO-синтазе.

В рамках исследования эффективности препарата у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и ожирением, принимавших его в течение 12 недель, отмечено, что у большинства из них среднее значение глюкозы плазмы крови снизилось до нормальных значений. У 25% пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе уровень HbA1c нормализовался и достиг значений менее 5,5% [26]. Запуская сигнальные пути, Субетта® повышает чувствительность тканей к инсулину, активируя метаболизм глюкозы на 43% [27].

В исследовании по сравнению разных режимов терапии СД 2 типа наряду с улучшением параметров углеводного обмена более выраженное снижение индекса инсулинорезистентности наблюдалось у получавших препарат Субетта® и метформин, чем у принимавших только метформин, – -18,8 против -12,8% ($p < 0,05$) [28].

Заключение

Ожирение, инсулинорезистентность, предиабет и сахарный диабет 2 типа являются звеньями одной патологической цепи.

Для предотвращения развития данных состояний прежде всего необходимо поддержание нормального веса благодаря рациональному питанию и достаточной физической нагрузке. В случае развития предиабета и неэффективности изменения образа жизни возможно добавление сахароснижающих препаратов, в первую очередь метформина, закрепленного по данному показанию в действующих клинических рекомендациях.

В 2022 г. показание «нарушенная толерантность к глюкозе» было добавлено в инструкцию препарата Субетта®. Назначение препарата данной группе пациентов позволит воздействовать на основные звенья патогенеза инсулинорезистентности и улучшить показатели гликемии. 🌐

Литература

1. Павлова З.Ш., Голодников И.И., Камалов А.А. Биохимические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени под воздействием фруктозы. Технологии живых систем. 2018; 15 (24): 18–27.
2. Европа может обратить вспять динамику эпидемии ожирения // <https://belarus.un.org/ru/180469-novyuy-doklad-voevropa-mozhet-obratit-vspyat-dinamiku-epidemii-ozhireniya>. Дата доступа 04.09.2022.
3. Lehr S., Hartwig S., Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. Proteomics Clin. Appl. 2012; 6 (1–2): 91–101.
4. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994; 372 (6505): 425–432.
5. Бутрова С.А., Плохая А.А. Ожирение и сахарный диабет: общность этиологии и профилактики. Сахарный диабет. 2005; 8 (3): 45–50.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, 10-й выпуск. М., 2021.

ПРЕДИАБЕТ



Субетта® – снижение риска сахарного диабета^{1,2}



Прием препарата **Субетта®** по 2 таблетки 2 раза в день в течение 3 месяцев позволяет:

- Снизить риск развития сахарного диабета^{1,2}
- Существенно повысить чувствительность тканей к инсулину³
- Снизить постнагрузочную гликемию у пациентов с предиабетом²
- Снизить глюкозу вне зависимости от возраста и ИМТ²

Субетта® – комбинированный препарат для снижения уровня инсулинорезистентности у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, обладающий эндотелиопротективными свойствами.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта® ЛП-Н(000028)-(PF-RU)

2. Mkrtyunyan A., Ametov A., Demidova T., Volkova A., Dudinskaya E., Vertkin A., Vorobiev S. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol.11, No5. – P.1390. doi: 10.3390/jcm11051390

3. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А., Качаева Е.В., Тарасов С.А. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т.159, №4. – С.454-45

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»
127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9 | Тел./факс: 8 (495) 684 43 33
Информация для специалистов здравоохранения



www.materiamedica.ru



- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care. 2021; 44 (Suppl. 1): S15–S33.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur. Heart J. 2020; 41 (2): 255–323.
- Ehrhardt N, Al Zughal E. Behavior modification in prediabetes and diabetes: potential use of real-time continuous glucose monitoring. J. Diabetes Sci. Technol. 2019; 13 (2): 271–275.
- Жолдин Б.К., Ешниязов Н.Б., Медовщиков В.В., Курманалина Г.Л. Модифицируемые факторы риска и их влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский журнал Западного Казахстана. 2017; 1 (53): 4–12.
- Козыйкин В.В., Исакова Е.В. Модифицируемые факторы риска инсульта у пациентов малого городского поселения. Альманах клинической медицины. 2016; 44 (3): 80–84.
- Цутиева А.Ш., Дзгоева Ф.Х. Фастфуд и ожирение – под угрозой дети и подростки? Ожирение и метаболизм. 2022; 19 (1): 106–115.
- Швабская О.Б., Карамнова Н.С., Измайлова О.В. Здоровое питание: новые рационы для индивидуального использования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16 (6): 958–965.
- AlEsa H.B., Bhupathiraju S.N., Malik V.S., et al. Carbohydrate quality and quantity and risk of type 2 diabetes in US women. Am. J. Clin. Nutr. 2015; 102 (6): 1543–1553.
- Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014.
- Beudart C., Bruyere O., Geerinck A., et al. Equation models developed with bioelectric impedance analysis tools to assess muscle mass: a systematic review. Clin. Nutr. ESPEN. 2020; 35: 47–62.
- Atkins J.L., Whincup P.H., Morris R.W., et al. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men. J. Am. Geriatr. Soc. 2014; 62 (2): 253–260.
- Zisman A., Peroni O.D., Abel E.D., et al. Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance. Nat. Med. 2000; 6 (8): 924–928.
- Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Метаболические эффекты гормона роста. Ожирение и метаболизм. 2011; 8 (4): 55–59.
- Kim G., Kim J.H. Impact of skeletal muscle mass on metabolic health. Endocrinol. Metab. (Seoul). 2020; 35 (1): 1–6.
- Васюкова О.В., Окорочков П.Л., Касьянова Ю.В., Безлепкина О.Б. Энергетический обмен человека: как мы можем персонализировать терапию ожирения. Проблемы эндокринологии. 2021; 67 (5): 4–10.
- Павлова З.Ш., Голодников И.И. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? Медицинский вестник Юга России. 2020; 11 (4): 6–23.
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N. Engl. J. Med. 2002; 346 (6): 393–403.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3 (11): 866–875.
- Мкртумян А.М., Егшатаян Л.В. Субетта – новый активатор рецептора инсулина. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (12): 12–17.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта ЛП-Н(000028)-(ПГ-РУ).
- Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 159 (4): 454–456.
- Омилаенко Н.В., Воробьев С.В., Нажева М.И., Демидов И.А. Эффективность терапии, основанной на применении сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе, у больных неалкогольной жировой болезнью печени на фоне сахарного диабета 2 типа. Фундаментальные исследования. 2015; 1 (9): 1888–1892.

Prediabetes – What Do We Know?

I.I. Golodnikov

National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Ivan I. Golodnikov, golodnikov@fbm.msu.ru

In the 21st century, obesity has been recognized as a non-infectious pandemic affecting not only adults but also adolescents. Parallel to the increase in the incidence of obesity, the number of people with insulin resistance and prediabetes is also increasing due to common pathophysiological pathways. If treatment is not started on time, the risk of developing type 2 diabetes mellitus will significantly increase, the treatment of which requires large resources from both the doctor and the health insurance system, and the patient. The most rational way of prevention is a “healthy lifestyle”, namely, normocaloric nutrition with enough fiber and physical activity, the same recommendations can be applied to people with already existing disorders of carbohydrate metabolism. This article analyzes the pathophysiological aspects of prediabetes, its relationship with obesity, risk factors and methods of correction considering new drugs.

Key words: prediabetes, insulin resistance, obesity, diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, carbohydrate metabolism

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

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

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

5105
статей

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

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



Инсулинотерапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа пожилого возраста: факторы, которые необходимо учитывать

А.В. Одерий, А.В. Балашова, И.В. Глинкина, к.м.н., Г.Е. Рунова, к.м.н.,
В.В. Фадеев, д.м.н., член-корр. РАН

Адрес для переписки: Анна Викторовна Одерий, anya.oderij2112@gmail.com

Для цитирования: Одерий А.В., Балашова А.В., Глинкина И.В. и др. Инсулинотерапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа пожилого возраста: факторы, которые необходимо учитывать. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (32): 22–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-32-22-31

Количество больных сахарным диабетом (СД) 2 типа продолжает неуклонно увеличиваться, в основном за счет лиц пожилого возраста.

Прогрессирующий характер течения СД и невозможность достижения целевых показателей гликемии, а также наличие противопоказаний к пероральной сахароснижающей терапии обуславливают необходимость назначения инсулина. Однако у пожилых пациентов с СД 2 типа проведение инсулинотерапии сопряжено с рядом сложностей из-за наличия гериатрических синдромов (ГС) и большого числа коморбидных состояний.

Упрощение режима инсулинотерапии и объяснение алгоритма титрации дозы инсулина пациентам обеспечивают улучшение показателей углеводного обмена и снижение частоты развития гипогликемий, что важно у пожилых пациентов с СД 2 типа, особенно при ГС.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, пожилой пациент, инсулинотерапия, гериатрические синдромы, режимы инсулинотерапии

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одной из актуальных проблем общественного здравоохранения как в России, так и во всем мире.

Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения и Международной диабетической федерации, в 2019 г. насчитывалось примерно 463 млн больных СД в возрасте от 20 до 79 лет, при этом 136 млн были старше 65 лет.

В России, согласно данным федерального регистра, общая численность пациентов с СД 2 типа к началу 2021 г. составила более 4 млн, при этом 2,7 млн (60,5%) были старше 65 лет, из них 636,1 тыс. (14,3%) – старше 80 лет [1]. Около 18,8% пациентов с СД 2 типа находились на инсулинотерапии [1].

Ведение пожилых пациентов с СД 2 типа сопряжено с рядом возраст-ассоциированных проблем. Наряду с характерными для этого заболевания инсулинорезистентностью (ИР) и прогрессирующей дисфункцией β -клеток развиваются гериатрические синдромы (ГС), которые в свою очередь затрудняют проведение сахароснижающей терапии, в том числе препаратами инсулина.

В статье описаны возрастные особенности, в значительной мере влияющие на гликемический контроль, а также рассмотрены режимы инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа пожилого возраста.

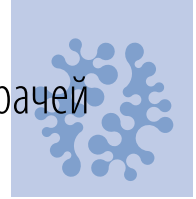
Особенности течения сахарного диабета 2 типа в пожилом возрасте

Известно, что после 50–60 лет показатели гликемии у пациентов становятся выше, что обусловлено возрастным снижением чувствительности тканей к инсулину и захвата глюкозы инсулинзависимыми тканями [2].

Инсулинорезистентность у лиц пожилого возраста усугубляется в связи с ожирением, низкой физической активностью и саркопенией [3], встречающейся примерно у 10% [4–6].

Наличие СД ассоциировано с быстро прогрессирующим снижением физической активности и мышечной силы [7].

Метаанализ результатов десяти исследований, проведенный N. Veronese и соавт., показал, что распространенность саркопении была более высокой среди лиц



с СД, чем в контроле (относительный риск (ОР) 1,635 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,204–2,220; $p = 0,002$) [3]. Саркопения также ассоциирована со снижением физической активности и потерей способности к самообслуживанию [8], что оказывает негативное влияние на эффективность сахароснижающей терапии и достижение целевых показателей гликемии. С возрастом снижается чувствительность β -клеток к инкретинам, что приводит к уменьшению глюкозозависимой секреции инсулина.

Согласно результатам исследования В. Geloneze и соавт., у пожилых пациентов с СД 2 типа наблюдается снижение уровня глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) при нормальных значениях глюкозозависимого инсулинотропного пептида [9].

Клиническая характеристика пациентов

Гериатрические синдромы

На течение СД, а также на эффективность проводимого лечения у лиц пожилого возраста в значительной степени влияют ГС – многофакторные возраст-ассоциированные клинические состояния, ухудшающие качество жизни и повышающие риск смерти, зависимости от посторонней помощи, повторных госпитализаций, потребности в долгосрочном уходе и функциональных нарушений [10].

У большинства пациентов с СД 2 типа развивается один или несколько ГС, некоторые из которых необходимо учитывать при выборе режима инсулинотерапии и препаратов инсулина.

Собирательный клинический портрет пожилого пациента с СД 2 типа представлен на рис. 1 [11].

Когнитивные нарушения (КН) – снижение одной или нескольких когнитивных функций. В процессе старения нередко наблюдается когнитивный дефицит разной степени выраженности – от нарушения познавательных функций до развития деменции [12].

В большом количестве исследований доказано влияние СД 2 типа на развитие КН [13–15]. Установлено, что у пациентов с СД 2 типа риск развития деменции увеличивается не менее чем в полтора раза по сравнению с общей популяцией [16].

К наиболее значимым механизмам, посредством которых реализуется влияние СД 2 типа на возникновение и прогрессирование КН, относятся нарушения нейрогенеза, а также целостности гематоэнцефалического барьера, системные воспалительные реакции, гипер- и гипогликемия, инсулинорезистентность, дисфункция сосудов микроциркуляторного русла и повышение уровня глюкокортикостероидов [16]. Выявлена также связь между длительно некомпенсированной гипергликемией, рецидивирующими тяжелыми гипогликемиями, цереброваскулярной болезнью, полинейропатией, ИР и наличием депрессии и развитием КН [17].

КН могут препятствовать самообслуживанию пациентов, адекватному проведению самоконтроля гликемии и техники инъекций инсулина, а также снижать эффективность процесса обучения, что затрудняет достижение целевых значений гликемического контроля [18].

> 90% имеют хотя бы один физический или психический ГС

> 90% имеют сопутствующие заболевания

Очень высокий сердечно-сосудистый риск

Полипрагмазия

1/2 имеют макрососудистые осложнения СД

> 1/3 получают ПСМ и/или инсулин (препараты с высоким риском гипогликемии)

1/3 имеют микрососудистые осложнения СД

> 1/3 испытывают гипогликемии

ИМТ ~30 кг/м²

(избыток массы тела или ожирение первой степени)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Рис. 1. Клинический портрет пожилого пациента с сахарным диабетом 2 типа

В то же время инсулинотерапия сопряжена с высоким риском развития гипогликемий, что, как было отмечено ранее, негативно влияет на когнитивный статус.

В связи с вышесказанным когнитивный статус во многом определяет выбор схемы сахароснижающей терапии.

Депрессия. У лиц с СД частота встречаемости депрессии выше, чем в общей популяции [19]. Так, в исследовании с участием 2522 человек в возрасте от 70 до 79 лет было выявлено, что у лиц с СД частота развития депрессии была на 30% выше, чем у лиц без СД (отношение шансов 1,20 (ДИ 0,97–1,48)) [20].

В ряде исследований установлена связь между плохим гликемическим контролем и развитием депрессии [21].

У пожилых пациентов с СД 2 типа, страдающих депрессией, был выше риск развития синдрома мальнутриции, снижения когнитивных функций и способности к самообслуживанию [22].

Депрессивные расстройства способны препятствовать адекватному гликемическому контролю из-за снижения мотивации к проведению сахароснижающей терапии и, как следствие, приверженности лечению (комплаентности) [23]. Ввиду сказанного необходима коррекция данного состояния специалистами соответствующего профиля.

Сенсорные дефициты. При подборе оптимальной сахароснижающей терапии и обучении пожилых пациентов следует учитывать возможные нарушения зрения и слуха. Ухудшение слуха у пожилых пациентов с СД встречается примерно в два раза чаще, чем у лиц пожилого возраста без диабета [24]. Снижение слуха может быть обусловлено как сосудистыми заболеваниями, так и невропатией различного генеза.

Нарушение зрения может быть самостоятельной патологией или ассоциированной с СД (катаракта, диабе-



тическая невропатия). Нарушение зрения может стать ограничивающим фактором для назначения инсулинотерапии, так как при данном состоянии возможно возникновение сложностей с проведением инъекций инсулина и самоконтроля гликемии.

Полипрагмазия. У пациентов пожилого возраста зачастую имеет место большое количество хронических заболеваний (полиморбидность), каждое из которых требует назначения терапии.

Для достижения целей лечения многим больным необходимо интенсифицировать терапию, в том числе за счет добавления новых классов препаратов. Это приводит к вынужденной, а иногда необоснованной полипрагмазии.

При лечении многих заболеваний используются многокомпонентные схемы с приемом препаратов несколько раз в день, что неизбежно приводит к снижению комплаентности.

Согласно результатам метаанализа, проведенного L. Pasina и соавт., наиболее низкая приверженность лечению отмечалась у получавших большое количество препаратов. Была также установлена прямая зависимость между количеством препаратов, назначенных при выписке из стационара, и уровнем приверженности терапии при контроле через 15–30 дней и через три месяца [25]. Связи между уровнем комплаентности и такими показателями, как возраст, пол, семейное положение, не обнаружено. Полипрагмазия также была ассоциирована с большей частотой нежелательных побочных эффектов и снижением качества жизни [25].

Помимо приведенных выше причин низкая комплаентность может быть обусловлена отсутствием видимого эффекта терапии и понимания необходимости постоянного приема препаратов.

Низкая приверженность сахароснижающей терапии приводит к длительной декомпенсации СД, в связи с чем существенно повышается вероятность развития его осложнений.

Таким образом, перед назначением сахароснижающей терапии (особенно препаратов инсулина) необходимо оценивать способность пациента соблюдать схему лечения и уровень его комплаентности.

Снижение функциональной активности

Сахарный диабет способствует снижению функциональной активности у пожилых пациентов примерно в 2–2,5 раза [4].

Согласно данным исследования E.W. Gregg и соавт., включавшего 6588 человек в возрасте 60 лет и старше, неспособность ходьбы на четверть мили, выполнения работы по дому и подъема по лестнице была выявлена у 32% женщин и 15% мужчин с СД 2 типа [26]. В отсутствие данной патологии – у 14% женщин и 8% мужчин. Снижение способности выполнять основные функции делает пациентов с СД зависимыми от окружающих, которые зачастую не обладают необходимыми навыками ухода (контроль гликемии при помощи глюкометра, корректное проведение инъекций инсулина и т.д.).

У лиц пожилого возраста нередко встречаются состояния, сопровождающиеся нарушением мелкой мотори-

ки, например вследствие тремора или артроза мелких суставов кистей, что служит серьезным барьером к самостоятельному введению инъекций. При этом даже при наличии лиц, осуществляющих уход, у последних не всегда есть временные ресурсы для реализации необходимой схемы инсулинотерапии (например, определенный режим рабочего времени родственников или сиделки).

Следует помнить и о финансовых ограничениях, с которыми зачастую сталкиваются пожилые пациенты. Это может приводить к экономии на иглах и тест-полосках и, как следствие, нарушению техники инъекций и неполноценному контролю заболевания.

Таким образом, снижение функциональной активности значимо влияет на эффективность проведения сахароснижающей терапии, в том числе препаратами инсулина.

Нераспознавание гипогликемических состояний

Пожилые пациенты с СД 2 типа подвержены более высокому риску развития тяжелой гипогликемии [27], что обусловлено снижением активности симпатoadrenalовой системы и нарушением распознавания гипогликемий. Как правило, у пожилых пациентов гипогликемия проявляется уже в виде нейрогликопенической симптоматики. Дополнительными факторами риска развития гипогликемий являются снижение активности глюконеогенеза в печени и почках, а также аппетита, что приводит к развитию синдрома мальнутриции. Более того, риск развития гипогликемий у лиц с СД 2 типа пожилого возраста увеличивается с длительностью инсулинотерапии [28].

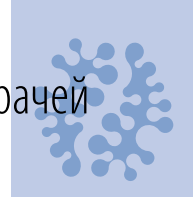
Установлено, что у пациентов с СД 2 типа, находившихся на инсулинотерапии более двух лет, легкие гипогликемии наблюдались в 2,5 раза чаще, а тяжелые – в 7 раз чаще, чем у получавших инсулинотерапию менее двух лет [29].

Тяжелые гипогликемии приводят к развитию таких осложнений, как инфаркт миокарда, тяжелая аритмия, инсульт, кома, а также являются причиной смерти 3–6% пациентов с СД, большую часть которых составляют лица старшего возраста [27].

Тяжелые гипогликемические состояния также приводят к развитию КН.

Согласно результатам 27-летнего наблюдения когорты пожилых пациентов с СД 2 типа, проведенного R.A. Whitmer и соавт., наличие эпизодов тяжелой гипогликемии ассоциировано со значимым повышением риска развития деменции (для одного эпизода ОР 1,26 (95% ДИ 1,10–1,49), для двух эпизодов ОР 1,80 (95% ДИ 1,37–2,36), для трех эпизодов или более ОР 1,94 (95% ДИ 1,42–2,64)) [30].

Следовательно, быстрое снижение гликемии у пожилых пациентов нецелесообразно: период достижения целевых значений у них должен быть более продолжительным, чем у лиц молодого и среднего возраста. Одной из целей лечения у пожилых пациентов с СД 2 типа является минимизация риска развития гипогликемии, что влияет на выбор как режима инсулинотерапии, так и препаратов инсулина.



Основные факторы, затрудняющие проведение инсулинотерапии у пожилых пациентов, представлены на рис. 2.

Целевые значения углеводного обмена

Тактика ведения пациентов с СД 2 типа пожилого возраста во многом зависит от их соматического статуса, сохранности когнитивных функций и ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ). В связи с этим в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД 2021 г. предложено распределять пожилых пациентов на три группы [31]:

- 1) функционально независимые;
- 2) функционально зависимые;
- 3) пациенты с ОПЖ менее 6 месяцев.

При ОПЖ более пяти лет сахароснижающая терапия направлена на достижение целевых показателей гликемического контроля для предупреждения развития микро- и макрососудистых осложнений СД.

У пациентов с ОПЖ менее пяти лет показатели гликемического контроля могут быть менее строгими, так как прогноз жизни в этом случае в большей мере зависит от течения сопутствующей патологии.

При наличии тяжелой соматической патологии и ОПЖ менее шести месяцев цель терапии заключается не в достижении целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), а в минимизации симптомов гипергликемии и предотвращении гипогликемических состояний [31]. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по уровню HbA1c представлен в таблице [31].

Согласно объединенной позиции экспертов Международной ассоциации геронтологии и гериатрии, Европейской рабочей группы по диабету для пожилых людей и Международной целевой группы экспертов по диабету 2022 г., основными целями лечения пациентов, которым требуется постоянный посторонний уход, являются профилактика гипогликемии и острых осложнений, снижение риска инфицирования и полипрагмазии [32].

Режимы инсулинотерапии

Прогрессирующий характер течения СД и невозможность достижения индивидуальных целевых показателей гликемии, а также наличие противопоказаний к пероральным сахароснижающим препаратам (ПССП), в частности прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации и развитие хронической болезни почек, обуславливают неизбежность назначения инсулина.

Алгоритм индивидуализированного выбора целей лечения в пожилом возрасте в зависимости от клинической характеристики пациента

Клиническая характеристика/риск	Функционально независимые	Функционально зависимые		
		без старческой астении и/или деменции	со старческой астенией и/или деменцией	завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии	HbA1c < 7,5%	HbA1c < 8,0%	HbA1c < 8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	HbA1c < 8,0%			



Рис. 2. Факторы, затрудняющие проведение инсулинотерапии у пожилых пациентов

В значительной степени на эффективность инсулинотерапии способны влиять ГС. В связи с этим при инициации инсулинотерапии необходимо предварительно оценивать зрительную функцию, моторику пациента, а также его функциональный и когнитивный статусы с помощью соответствующих тестов [33].

Лица, осуществляющие уход за пациентами с выраженным снижением способности к самообслуживанию, должны обладать навыками проведения инъекций инсулина, контроля уровня глюкозы в крови и купирования гипогликемических состояний [34].

В настоящее время для достижения целевых показателей гликемического контроля используются различные режимы инсулинотерапии: терапия базальным инсулином в комбинации с ПССП/агонистами рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), режим базал-плюс (Базал+), введение отдельных инъекций инсулина короткого/ультракороткого действия (ИКД/ИУКД) в определенные приемы пищи, базис-болюсный режим, терапия готовыми смесями инсулина (рис. 3).

Базальный инсулин в комбинации с ПССП. Для инициации инсулинотерапии, в том числе у пожилых пациентов, чаще всего используют базальные инсулины, которые различаются продолжительностью действия – средняя, длительная и сверхдлительная.

До начала XXI в. единственным базальным инсулином был человеческий инсулин на нейтральном протамине Хагедорна (НПХ). Однако такие его фармакокинетические особенности, как вариабельность








Комбинированная терапия с ПССП	
Режим Базал+	
Базис-болюсный режим	
Терапия готовыми смесями инсулина	
Базальный инсулин + арГПП-1 (в том числе фиксированная комбинация)	

Рис. 3. Режимы инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

времени начала действия, наличие пика действия и вариабельность абсорбции, повышают риск гипогликемических состояний. В связи с этим для пациентов пожилого возраста рекомендованы аналоги инсулина длительного действия (ИДД), у которых отсутствует пик концентрации препарата в крови, из-за чего суточный профиль действия более близок к физиологической секреции данного гормона β -клетками поджелудочной железы [35]. При применении аналогов ИДД отмечается меньшая вариабельность гликемии по сравнению с таковой при использовании инсулина НПХ, что способствует снижению риска возникновения гипогликемий [35].

Согласно объединенному ретроспективному анализу трех исследований фазы III, в которых суммарно приняли участие 1296 пациентов с СД, получавших аналог ИДД детемир или инсулин НПХ в течение 22–26 недель, на фоне первого варианта терапии наблюдалось снижение риска гипогликемических состояний на 41% по сравнению с использованием второго варианта терапии, что было клинически и статистически значимо (ОР 0,59; $p = 0,002$ для пожилых людей) [36].

При проведении сравнительного анализа результатов пяти рандомизированных контролируемых исследований выявлено, что у пациентов 65 лет и старше, получавших гларгин, наблюдалось более выраженное снижение уровня HbA1c, чем у получавших аналогичные дозы инсулина НПХ (1,5 против 1,1%; $p < 0,001$) [37]. Частота развития ночных гипогликемий у применявших гларгин была ниже (1,27 против 2,78 случая на пациента в год; $p = 0,03$).

Применение у пожилых пациентов инсулина гларгин U-300 было ассоциировано с еще меньшей частотой возникновения гипогликемических состояний по сравнению с использованием инсулина гларгин U-100. Так, согласно результатам исследования EDITION (из 2496 пациентов 662 в возрасте 65 лет и старше), при сопоставимом гликемическом контроле в группе гларгина U-300 наблюдалось меньшее число ночных и тяжелых гипогликемий (для лиц 65 лет и старше ОР 0,70 (0,57–0,85), для лиц моложе 65 лет ОР 0,77 (0,68–0,87)) по сравнению с группой гларгина U-100 [38].

Режим базал-плюс – это режим инсулинотерапии, при котором предполагается введение базального инсулина и одной инъекции прандиального инсулина перед приемом пищи, содержащим максимальное количество углеводов. При назначении данного режима наблюдается снижение уровня HbA1c, эквивалентное таковому при базис-болюсном режиме инсулинотерапии, но при меньшем количестве инъекций в сутки [39].

В ряде исследований сообщалось, что при объяснении пациенту алгоритма титрации дозы инсулина показатели углеводного обмена при самостоятельном изменении дозы значительно улучшались [40].

Очевидно, что этот алгоритм должен быть максимально простым и понятным для пациента.

Согласно результатам исследований AUTONOMY и FullSTEP, оптимальным ориентиром для титрации дозы прандиального инсулина в отсутствие необходимости подсчета углеводов по системе хлебных единиц являются показатели самоконтроля гликемии [40, 41].

Таким образом, режим Базал+ имеет сопоставимую с базис-болюсным режимом эффективность, но более удобен для пациентов.

Базал+ может рассматриваться как переходный вариант с терапии базальным инсулином на базис-болюсную инсулинотерапию.

Применение у лиц пожилого возраста данного режима приводит к улучшению гликемического контроля, сопоставимому с базис-болюсным режимом, при меньшей частоте гипогликемий [42].

Данный режим инсулинотерапии может быть предпочтителен у пациентов, пропускающих приемы пищи или с недостаточностью питания, тогда как базис-болюсный режим может быть рекомендован пациентам с регулярными приемами пищи, без риска мальнутриции.

Введение прандиального инсулина перед основными приемами пищи в комбинации с ПССП. В ряде случаев пациентам, получающим ПССП, требуется дополнительное снижение постпрандиальной гликемии после приемов пищи, содержащих наибольшее количество углеводов. Для достижения целевых показателей гликемического контроля в таких случаях возможно добавление к терапии ПССП однократной инъекции болюсного инсулина (ИКД/ИУКД).

Применение такой схемы возможно у пациентов с сохраненным когнитивным статусом, способных осуществлять титрацию дозы инсулина в зависимости от количества принятых углеводов и уровня гликемии перед едой.

Терапия готовыми смесями инсулина. В связи с прогрессирующим снижением функции β -клеток поджелудочной железы для контроля постпрандиальной гликемии может потребоваться назначение ИКД/ИУКД. У пациентов пожилого возраста могут возникать сложности при многократном ежедневном введении инсулина, требующем как частого самоконтроля, так и учета углеводов с коррекцией дозы прандиального инсулина. В этой ситуации терапия готовыми смесями инсулина может являться упрощенным аналогом базис-болюсного режима, имеющим преимущество в виде меньшего количества инъекций в течение суток: в зависимости



от режима питания и индивидуальной потребности готовые смеси инсулина могут вводиться не три, а один-два раза в сутки. В состав готовой смеси могут входить как рекомбинантные инсулины человека (ИКД и ИСД), так и аналоги инсулина (ИДД и ИУКД). Преимуществами препаратов, состоящих из аналогов инсулина, являются более быстрое начало и стабильность продолжительности действия, а также снижение риска возникновения гипогликемических состояний [35].

При сохранении когнитивных функций возможно обучение пациентов самостоятельной титрации доз готовых смесей инсулина.

Согласно результатам 18-месячного исследования R.J. Ligthelm, в которое были включены 149 человек, у 91% удалось достичь целевых показателей гликемии при низкой частоте развития гипогликемических состояний (15%) посредством самостоятельной титрации дозы готовой смеси инсулина (двухфазный инсулин аспарт 30/70) [43]. Эта схема может быть оптимальной у пожилых с сохранной способностью к самообслуживанию и когнитивным статусом [43].

В исследовании J. Vora и соавт., включавшем 335 человек, которые были рандомизированы в группу, получавшую инсулинотерапию в режиме Базал+ в течение 24 недель ($n = 170$), и группу, получавшую терапию готовыми смесями инсулина в течение того же периода ($n = 165$), было показано, что данные режимы инсулинотерапии имеют сопоставимую эффективность, однако частота ночных гипогликемий была выше в группе Базал+ (5,7 против 3,6 случая на пациента в год; $p = 0,02$) [44].

Базис-болюсный режим инсулинотерапии. Базис-болюсный режим инсулинотерапии, или режим многократных инъекций, является наиболее сложным вариантом инсулинотерапии, а также наиболее опасным в отношении возникновения гипогликемий.

Преимущество этого режима перед использованием готовых смесей заключается в более точном дозировании ИКД/ИУКД в зависимости от количества углеводов в пище, однако это требует проведения самоконтроля перед едой, навыка учета углеводов и расчета дозы вводимого инсулина, что невозможно без терапевтического обучения.

Перевод пожилых пациентов на базис-болюсный режим инсулинотерапии показан при неэффективности комбинированной сахароснижающей терапии, а также других режимов инсулинотерапии, и предполагает сохранность когнитивных функций для осуществления самоконтроля, учета углеводов, коррекции дозы инсулина или введение инсулина лицами, осуществляющими уход и прошедшими соответствующее обучение.

В открытом трехлетнем рандомизированном контролируемом исследовании Treating To Target in Type 2 Diabetes (4-T), проведенном в 58 центрах Великобритании и Ирландии, сравнивали эффективность и безопасность трех режимов инициации инсулинотерапии. В исследование были включены 708 пациентов с СД 2 типа, находившихся на терапии метформином и производными сульфонилмочевины (ПСМ), с уровнем HbA1c от 7,0 до 10,0%. Средний возраст участников составлял $61,7 \pm 9,8$ года.

Пациенты были рандомизированы на терапию базальным инсулином детемир (один или два раза в день), терапию двухфазным инсулином аспарт (два раза в день) или прандиальным инсулином аспарт (три раза в день). Через год после инициации терапии средние значения HbA1c были выше в группе базального инсулина (7,6%; $p < 0,001$) по сравнению с таковыми в группах двухфазного (7,3%) и прандиального (7,2%) инсулина. Однако клиническая значимость полученной разницы была весьма условной с учетом того, что среднее количество гипогликемических событий на одного пациента в год в этих группах составляло 2,3, 5,7 и 12,0 соответственно и было наименьшим в группе базального инсулина, так же как увеличение веса, составившее 1,9, 4,7 и 5,7 кг соответственно [45]. Таким образом, использование базального инсулина для инициации инсулинотерапии у лиц пожилого возраста было ассоциировано с улучшением показателей гликемического контроля при меньшей частоте гипогликемических состояний и увеличении веса. *Базальный инсулин в комбинации с арГПП-1.* У пациентов с сохранной функцией β -клеток альтернативой базис-болюсному режиму может стать комбинация базального инсулина с арГПП-1, как свободная, так и фиксированная (гларгин + ликсисенатид, деглудек + лираглутид).

Применение данного режима позволяет снизить риск развития гипогликемий, предотвратить нежелательный набор массы тела, а также при использовании фиксированных комбинаций повысить приверженность лечению благодаря снижению числа инъекций [46].

Кроме того, некоторые арГПП-1 обладают кардиопротективным эффектом, что важно для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий у лиц пожилого возраста.

Депрескрайбинг, или упрощение инсулинотерапии

Терапия готовыми смесями инсулина, базис-болюсный режим, а также применение НПХ-инсулина в качестве базального ассоциированы с высокой частотой развития гипогликемических состояний [47, 48]. Неудовлетворительный гликемический контроль может быть обусловлен отсутствием алгоритма титрации инсулина, доступного для понимания пациентов [49]. В связи с этим лицам пожилого возраста рекомендуется уменьшение количества вводимого инсулина в сутки путем упрощения схем инсулинотерапии (перевод на комбинированную сахароснижающую терапию, монотерапию базальным инсулином, фиксированную комбинацию ИДД + арГПП-1), если это может быть сделано без ущерба для гликемического контроля и/или с целью снижения риска развития гипогликемических событий. В 2016 г. группой ученых из Бостона было проведено одноэтапное интервенционное исследование в отношении 65 пациентов с СД 2 типа в возрасте старше 65 лет, которые получали две инъекции инсулина и более ежедневно и у которых были зарегистрированы эпизоды гипогликемии не менее одного раза в сутки в течение пятидневного непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ). Упрощение режима инсулинотерапии проводилось путем перевода с режима многократных инъекций



на однократное введение ИДД (в сочетании с ПССП или без них). У пациентов с исходным уровнем HbA1c в пределах 8–9% он снизился на 0,52% ($p < 0,001$), с исходным уровнем HbA1c более 9% – на 1,7% ($p = 0,03$). После упрощения режима инсулинотерапии количество эпизодов гипогликемии через пять и восемь месяцев значительно сократилось ($p < 0,001$).

Таким образом, упрощение режима инсулинотерапии может снизить риск развития гипогликемий без ущерба для гликемического контроля, а также потребность в инсулине [49]. Помимо этого становится возможной самостоятельная титрация дозы инсулина.

Средства введения инсулина

Инсулиновые шприц-ручки (предзаполненные или со сменным картриджем) в настоящее время являются наиболее распространенным средством введения препаратов инсулина.

Сравнительный анализ приверженности инсулинотерапии у пожилых пациентов с СД 2 типа показал, что использовавшие шприц-ручки были более привержены лечению, чем применявшие шприцы (коэффициент охваченных дней – 0,67 против 0,50 соответственно ($p < 0,001$), коэффициент владения лекарствами – 0,75 против 0,57 соответственно ($p < 0,0001$)) [50].

В исследовании R.V. Machry и соавт. статистически значимых различий по приверженности лечению, частоте гипогликемий и влиянию на качество жизни у пациентов, использовавших шприц-ручки и инсулиновые шприцы, получено не было. Однако у первых уровень HbA1c через 24 недели был статистически значимо ниже, чем у вторых, – $8,39 \pm 1,28$ и $8,85 \pm 1,74\%$ соответственно ($p = 0,101$) [51].

Снижение эффективности инсулинотерапии у пациентов пожилого возраста зачастую обусловлено нарушением техники выполнения инъекций или некорректным введением препаратов инсулина вследствие сенсорного дефицита или КН, а также наличия заболеваний суставов или хайропатии.

Для пожилых пациентов предпочтительнее использование шприц-ручек ввиду их большего удобства (встроенный картридж, заполненный инсулином, наличие слышимых щелчков при выставлении дозы, крупные цифры в окне установки дозы, больший размер устройства по сравнению с инсулиновым шприцем) [52].

Кроме того, введение инсулина с помощью шприц-ручек, а не инсулиновых шприцев в некоторой степени способно уменьшить зависимость пациентов от лиц, осуществляющих уход.

Помповая инсулинотерапия

Около 90% пожилых с СД 2 типа имеют множественные сопутствующие состояния, наиболее значимым из которых является снижение когнитивных функций, что затрудняет применение инсулиновой помпы [53]. Простые в использовании инсулиновые помпы подходят лицам, плохо разбирающимся в технике, однако пожилым пациентам со сниженными когнитивными функциями необходима помощь посторонних при их применении [54].

Сохранение данных о количестве введенного помпой инсулина позволяет более эффективно корректировать дозу вводимого препарата в течение суток.

Для определения уровня гликемии рекомендуется использовать системы НМГ, что помогает своевременно выявлять нераспознаваемые гипогликемии [55].

В настоящее время данные о преимуществах непрерывного подкожного введения инсулина (НПВИ) над режимом множественных инъекций инсулина в отношении улучшения гликемического профиля противоречивы.

Согласно результатам ряда рандомизированных контролируемых исследований, статистически значимой разницы в отношении гликемического контроля у пациентов, находившихся на режиме НПВИ или множественных инъекций инсулина, не отмечено [56, 57]. Вместе с тем в исследовании OPT2MISE продемонстрировано статистически значимое снижение уровня HbA1c в группе НПВИ по сравнению с группой множественных инъекций инсулина – на 1,1 и 0,4% соответственно ($p < 0,001$) [58].

В настоящее время НПВИ у пожилых пациентов с СД 2 типа используется редко. Однако такой вариант введения инсулина возможен у пациентов с сохраненными когнитивным и функциональным статусами, а также у лиц без сенсорных дефицитов, способных затруднять обучение и использование помпы.

Обучение при инициации или интенсификации инсулинотерапии

Согласно заключению экспертов всех международных диабетологических сообществ, обучение является важнейшим компонентом лечения СД и должно проводиться вне зависимости от возраста пациентов [59]. Инициация или интенсификация инсулинотерапии требует дополнительного обучения пациентов или лиц, осуществляющих уход за ними.

Обучение пожилых пациентов зачастую затруднено в связи с наличием коморбидных состояний и ГС, в первую очередь сенсорных дефицитов и КН.

Перед началом обучения важно оценить когнитивный, эмоциональный и функциональный статусы, финансовые возможности и наличие социальной поддержки у лиц, которым она необходима.

В индивидуальном порядке следует определить оптимальную форму обучения.

При наличии у пациента деменции, функциональной зависимости или выраженного сенсорного дефицита целесообразно обучение лиц, обеспечивающих уход, по упрощенной программе, направленной в первую очередь на профилактику жизнеугрожающих состояний. У пациентов с депрессией и умеренными сенсорными дефицитами стоит отдавать предпочтение индивидуальному обучению до улучшения эмоционального состояния.

Даже у наиболее сохраненных пожилых пациентов занятия следует проводить в более медленном темпе и перед их началом убедиться, что обучающимся достаточно хорошо слышно обучающих.

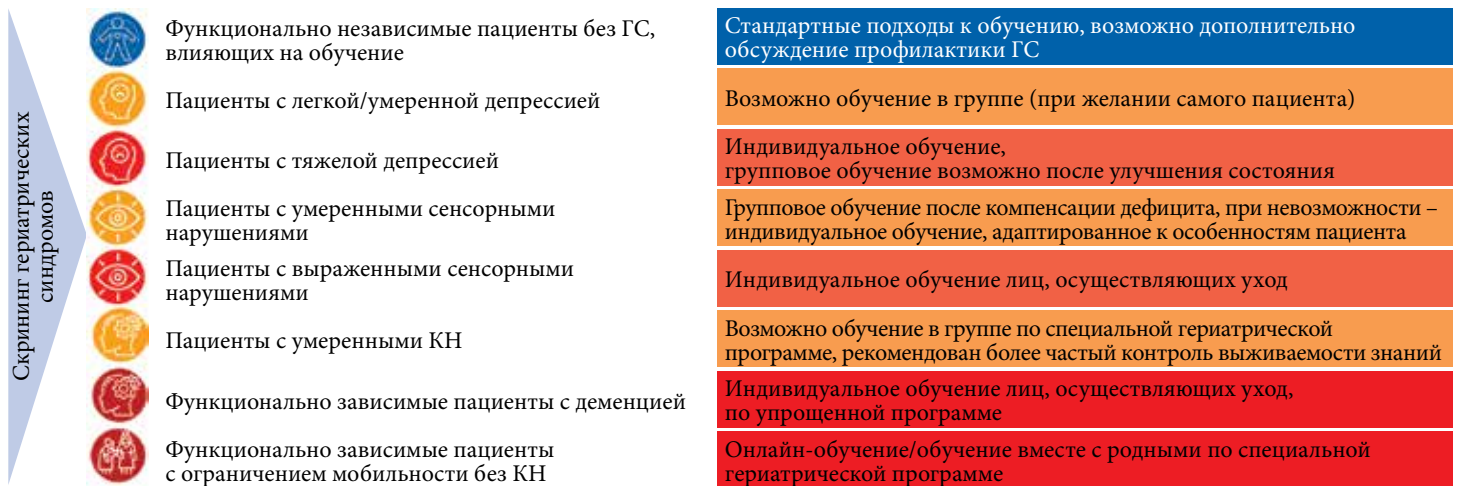
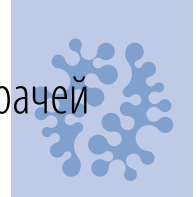


Рис. 4. Подходы к обучению пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Для лучшего запоминания материала рекомендуется использовать наглядные пособия и вспомогательные средства, например раздаточные материалы [22]. Перед началом обучения необходимо оценить исходный уровень знаний о СД, владение навыками самоконтроля и техникой инъекций инсулина. Важно ежегодно контролировать выживаемость знаний. Дополнительная промежуточная оценка может потребоваться пациентам, которые по неясным причинам не могут достичь целевых значений углеводного обмена. Основные подходы к обучению лиц пожилого возраста представлены на рис. 4.

Выводы

Заболеваемость СД 2 типа продолжает неуклонно увеличиваться, в основном за счет лиц пожилого возраста. В дебюте или при прогрессировании заболевания пра-

ктически каждому пятому пациенту требуется назначение инсулина. В старших возрастных группах нуждающихся в инсулинотерапии становится еще больше. Особенностью пожилых пациентов является наличие одного или нескольких ГС, способных оказывать значимое влияние на эффективность лечения, с одной стороны, и определяющих выбор режима и препаратов инсулина, с другой стороны, что необходимо учитывать для достижения индивидуальных целей гликемического контроля и снижения риска возникновения гипогликемических событий. В настоящее время установлено, что упрощение режима инсулинотерапии и обучение улучшают гликемический контроль и снижают частоту развития гипогликемий у пожилых пациентов с СД 2 типа, в том числе при наличии ГС.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221.
2. Ткачева О.Н. Гериатрия. Национальное руководство / под ред. О.Н. Ткачевой, Е.В. Фроловой, Н.Н. Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
3. Veronese N., Pizzol D., Demurtas J. Association between sarcopenia and diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Eur. Geriatr. Med. 2019; 10 (5): 685–696.
4. Altuntaş Y. Approach toward diabetes treatment in the elderly. Sisli Etfal Hastan. Tip Bul. 2019; 53 (2): 96–102.
5. Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н. и др. Распространенность, методы диагностики и коррекция саркопении у пожилых. Клиническая геронтология. 2016; 3–4: 46–51.
6. Shafiee G., Keshtkar A., Soltani A., et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. J. Diabetes Metab. Disord. 2017; 16: 21.
7. Leenders M., Verdijk L.B., van der Hoeven L., et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2013; 14 (8): 585–592.
8. Walston J.D. Sarcopenia in older adults. Curr. Opin. Rheumatol. 2012; 24 (6): 623–627.
9. Geloneze B., de Oliveira M.S., Vasques A.C., et al. Impaired incretin secretion and pancreatic dysfunction with older age and diabetes. Metabolism. 2014; 63 (7): 922–929.
10. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020; 1: 11–46.



11. Глинкина И.В., Балашова А.В., Шыман А.С. и др. Факторы, определяющие клиническую значимость ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа пожилого возраста. *Медицинский совет*. 2021; 7: 56–67.
12. Чукаева И.И., Ларина В.Н. Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники. *Лечебное дело*. 2017; 1: 6–15.
13. Rdzak G.M., Abdelghany O. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? *Pharmacotherapy*. 2014; 34 (12): 1317–1323.
14. Moreira P.I. Metformin in the diabetic brain: friend or foe? *Ann. Transl. Med.* 2014; 2 (6): 54.
15. Patrone C., Eriksson O., Lindholm D. Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2 (3): 256–262.
16. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clin. Interv. Aging*. 2014; 9: 1011–1019.
17. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Голобородова И.В. и др. Гипогликемии и риск когнитивных нарушений и деменции у больных пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2020; 23(1): 72–87.
18. Munshi M.N. Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care*. 2017; 40 (4): 461–467.
19. Гречка П.С., Белобородова А.В., Гуменюк Л.Н. Взаимосвязь депрессии и сахарного диабета 2 типа. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020; 7-2 (97): 75–80.
20. Zuberi S.I., Syed E.U., Bhatti J.A. Association of depression with treatment outcomes in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study from Karachi, Pakistan. *BMC Psychiatry*. 2011; 11: 27.
21. Blazer D.G., Moody-Ayers S., Craft-Morgan J., Burchett B. Depression in diabetes and obesity: racial/ethnic/gender issues in older adults. *J. Psychosom. Res.* 2002; 53 (4): 913–916.
22. Балашова А.В., Глинкина И.В., Павлова М.Т. и др. Особенности терапевтического обучения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2022; 10: 22–32.
23. Fung A.C.H., Tse G., Cheng H.L., et al. Depressive symptoms, co-morbidities, and glycemic control in hong kong chinese elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018; 9: 261.
24. Kirkman M.S., Briscoe V.J., Clark N., et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2012; 35 (12): 2650–2664.
25. Pasina L., Brucato A.L., Falcone C., et al. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging*. 2014; 31 (4): 283–289.
26. Gregg E.W., Beckles G.L., Williamson D.F., et al. Diabetes and physical disability among older U.S. adults. *Diabetes Care*. 2000; 23 (9): 1272–1277.
27. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Особенности сахарного диабета в пожилом возрасте и принципы терапии. *Сахарный диабет*. 2005; 8 (4): 14–21.
28. Климонтов В.В., Циберкин А.И., Фазуллина О.Н. и др. Гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин: результаты непрерывного мониторингирования глюкозы. *Сахарный диабет*. 2014; 1: 75–80.
29. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007; 50 (6): 1140–1147.
30. Whitmer R.A., Karter A.J., Yaffe K., et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009; 301 (15): 1565–1572.
31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021.
32. Essential Steps in Primary Care Management of Older People with Type 2 Diabetes. A Position Statement on behalf of the European Geriatric Medicine Society (EuGMS) and the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP) Collaboration, 2022 // https://www.eugms.org/fileadmin/user_upload/PDFs_workgroups/Special_interest_groups/Essential_steps_inprimary_care_in_older_people_with_diabetes_-_EuGMS-EDWPOP___3_.pdf.
33. Zeyfang A., Berndt S., Aurnhammer G., et al. A short easy test can detect ability for autonomous insulin injection by the elderly with diabetes mellitus. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2012; 13 (1): 81.e15–18.
34. American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020; 43 (Suppl. 1): S152–S162.
35. Ligthelm R.J., Kaiser M., Vora J., Yale J.-F. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60 (8): 1564–1570.
36. Garber A.J., Clauson P., Pedersen C.B., Kølendorf K. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2007; 55 (11): 1735–1740.
37. Lee P., Chang A., Blaum C., et al. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60 (1): 51–59.
38. Yale J.-F., Aroda V.R., Charbonnel B., et al. Glycaemic control and hypoglycaemia risk with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL: a patient-level meta-analysis examining older and younger adults with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2020; 46 (2): 110–118.
39. Longo M., Bellastella G., Maiorino M.I., et al. Diabetes and aging: from treatment goals to pharmacologic therapy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 45.
40. Edelman S.V., Liu R., Johnson J., Glass L.C. AUTONOMY: the first randomized trial comparing two patient-driven approaches to initiate and titrate prandial insulin lispro in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37 (8): 2132–2140.



41. Rodbard H.W., Visco V.E., Andersen H., et al. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2 (1): 30–37.
42. Umpierrez G.E., Smiley D., Hermayer K., et al. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36 (8): 2169–2174.
43. Ligthelm R.J. Self-titration of biphasic insulin aspart 30/70 improves glycaemic control and allows easy intensification in a Dutch clinical practice. *Prim. Care Diabetes.* 2009; 3 (2): 97–102.
44. Vora J., Cohen N., Evans M., et al. Intensifying insulin regimen after basal insulin optimization in adults with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, open-label trial comparing insulin glargine plus insulin glulisine with biphasic insulin aspart (LanScape). *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17 (12): 1133–1141.
45. Brett A.S. Initiating insulin in type 2 diabetes – the “4-T” trial. *N. Engl. J. Med.* 2007 // <https://www.jwatch.org/jw200710230000001/2007/10/23/initiating-insulin-type-2-diabetes-4-t-trial>.
46. Handelsman Y., Chovanec C., Dex T., et al. Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) fixed-ratio combination in older adults with type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications.* 2019; 33 (3): 236–242.
47. Sarkar U., López A., Maselli J.H., Gonzales R. Adverse drug events in U.S. adult ambulatory medical care. *Health Serv. Res.* 2011; 46 (5): 1517–1533.
48. Munshi M.N., Segal A.R., Suhl E., et al. Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171 (4): 362–364.
49. Munshi M.N., Slyne C., Segal A.R., et al. Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemia. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176 (7): 1023–1025.
50. Slabaugh S.L., Bouchard J.R., Li Y., et al. Characteristics relating to adherence and persistence to basal insulin regimens among elderly insulin-naïve patients with type 2 diabetes: pre-filled pens versus vials/syringes. *Adv. Ther.* 2015; 32 (12): 1206–1221.
51. Machry R.V., Cipriani G.F., Pedroso H.U., et al. Pens versus syringes to deliver insulin among elderly patients with type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021; 13 (1): 64.
52. Wright B.M., Bellone J.M., McCoy E.K. A review of insulin pen devices and use in the elderly diabetic population. *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes.* 2010; 3: 53–63.
53. Ceriello A., deValk H., Guerci B., et al. The burden of type 2 diabetes in Europe: current and future aspects of insulin treatment from patient and healthcare spending perspectives. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 161: 108053.
54. Landau Z., Raz I., Wainstein J., et al. The role of insulin pump therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017; 33 (1).
55. Schliess F., Heise T., Benesch C., et al. Artificial pancreas systems for people with type 2 diabetes: conception and design of the European CLOSE project. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2019; 13 (2): 261–267.
56. Herman W.H., Ilag L.L., Johnson S.L., et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28 (7): 1568–1573.
57. Johnson S.L., McEwen L.N., Newton C.A., et al. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin on glucose variability in older adults with type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications.* 2011; 25 (4): 211–215.
58. Reznik Y., Joubert M. The OPT2MISE study – a review of the major findings and clinical implications. *Eur. Endocrinol.* 2015; 11 (2): 70–74.
59. American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021; 44 (Suppl. 1): S168–S179.

Insulin Therapy in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: What Should Be Considered

A.V. Oderiy, A.V. Balashova, I.V. Glinkina, PhD, G.E. Runova, PhD, V.V. Fadeev, MD, PhD,
Corresponding member of the RASci.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Anna V. Oderiy, anya.oderij2112@gmail.com

The number of people with type 2 diabetes mellitus (T2DM) continues to progressively increase, mainly due to the elderly. Due to T2DM a progression glycemia targets are commonly unachievable with oral hypoglycemic drugs, which also have several contraindications, and so insulin should be prescribed for many diabetic patients. Insulin therapy in elderly patients with T2DM is associated with a number of difficulties due to the presence of geriatric syndromes and a large number of comorbid conditions.

Insulin therapy regimen simplification and explanation of the insulin dose titration algorithm to patients may lead to an improvement in glucose control and decrease the incidence of hypoglycemia. In this regard, it should be considered in all elderly people with T2DM, especially for those geriatric syndromes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, elderly patient, insulin, geriatric syndromes, insulin therapy regimens



Диабетическая автономная нейропатия: современные подходы к диагностике и лечению

Л.Т. Ахмеджанова, к.м.н., Е.В. Мандра, А.В. Перетечикова,
О.А. Солоха, к.м.н., Е.А. Чернышева

Адрес для переписки: Луиза Талгатовна Ахмеджанова, luiziana78@mail.ru

Для цитирования: Ахмеджанова Л.Т., Мандра Е.В., Перетечикова А.В. и др. Диабетическая автономная нейропатия: современные подходы к диагностике и лечению. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (32): 32–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-32-32-38

Диабетическая автономная нейропатия является частым, но редко диагностируемым осложнением сахарного диабета (СД). Низкая выявляемость связана с тем, что заболевание долгое время протекает бессимптомно. На сегодняшний день доказано, что кардиальная автономная нейропатия сопряжена с повышением риска развития острого инфаркта миокарда и смерти пациентов с СД. Другие проявления патологии, такие как гастропарез, диарея, эректильная дисфункция, значимо снижают качество жизни больных. Ранняя диагностика автономных нарушений у лиц с СД имеет большое значение для своевременного назначения патогенетической терапии.

Альфа-липоевая кислота эффективна как в отношении улучшения вариабельности сердечного ритма, так и в отношении ортостатической гипотензии.

Ключевые слова: автономная диабетическая нейропатия, кардиальная автономная нейропатия, альфа-липоевая кислота

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире неуклонно возрастает. Согласно данным экспертов, в 2019 г. СД был диагностирован у 425 млн человек [1].

Сахарный диабет приводит к развитию ряда осложнений, среди которых наиболее частыми являются соматическая и автономная диабетические полинейропатии [2].

Различные формы нейропатий наблюдаются почти у половины пациентов с СД [3]. Поражение автономных волокон встречается у 60% страдающих СД более 15 лет [4].

Диабетическая автономная полинейропатия (ДАП) длительное время может протекать бессимптомно, поэтому редко диагностируется специалистами. Это негативно сказывается на прогнозе [5]. Так, поражение автономных волокон при СД признано независимым фактором риска развития инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти, что обуславливает снижение продолжительности жизни пациентов [6]. Настороженность врачей в отношении ДАП, своевременная ее диагностика и грамотное лечение являются основополагающими для улучшения качества жизни пациентов с СД.

Клинические формы

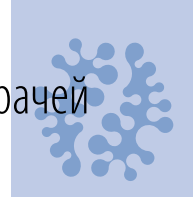
Поражение автономной нервной системы, которая осуществляет регуляцию витальных функций и поддержание гомеостаза, приводит к вариабельности клинической картины [7].

В зависимости от клинической картины выделяют следующие формы ДАП [1, 5, 7]:

- кардиальная автономная нейропатия (КАН);
- гастроинтестинальная автономная нейропатия (ГАН);
- урогенитальная автономная нейропатия (УАН);
- судомоторная и вазомоторная автономная нейропатия;
- нарушение зрачковых реакций;
- бессимптомная гипогликемия, возникающая вследствие поражения симпатических волокон и исчезновения симпатоадреналовой реакции.

Кардиальная автономная нейропатия

Кардиальная автономная нейропатия является одним из частых осложнений СД и сопряжена с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти [8, 9]. Для КАН характерно поражение автономных нервных волокон, которые иннервируют сердце и кровеносные сосуды, что приводит к нарушению функции



сердечной мышцы и неадекватным сосудистым реакциям [10].

К факторам риска развития КАН относятся пожилой возраст, отсутствие контроля гликемии, курение, гипертоническая болезнь и дислипидемия [11, 12]. Среди основных симптомов КАН указываются тахикардия покоя, постуральная ортостатическая тахикардия, снижение вариабельности сердечного ритма, брадикардия, снижение толерантности к физической нагрузке, ортостатическая гипотензия, безболевого ишемия и инфаркт миокарда, аритмия, интра- и послеоперационная сердечно-сосудистая нестабильность [5]. Воспаление и оксидативный стресс рассматривают как предикторы ухудшения течения КАН [13, 14]. Стоит также отметить, что с КАН ассоциированы низкие уровни витаминов B_{12} и D [15, 16].

Клинические проявления КАН зависят от стадии заболевания. В настоящее время выделяют субклиническую и клиническую стадии КАН.

Самым ранним симптомом субклинической стадии является снижение вариабельности сердечного ритма. На этой стадии также выявляются снижение чувствительности к барорефлексу и мышечная дистония левого желудочка сердца, определяемая с помощью визуализационных методов исследования [17]. Клиническая стадия диагностируется при преобладании симпатической активности, что проявляется снижением толерантности к физическим нагрузкам и тахикардией покоя. На ранних этапах клинической стадии частота сердечных сокращений (ЧСС) находится в пределах 90–130 ударов в минуту [18]. Отсутствие изменений ЧСС во время сна, при стрессе или физической нагрузке свидетельствует о полной утрате симпатической иннервации и наблюдается на поздних этапах КАН [18, 19]. По мере прогрессирования КАН более очевидными становятся симптомы ортостатической гипотензии: ощущение дурноты, головокружения (без чувства вращения предметов), появляющиеся при переходе из горизонтального положения в вертикальное из-за резкого снижения уровня артериального давления (АД) [20]. Именно ортостатическая гипотензия является наиболее инвалидизирующим симптомом и наблюдается у 6–32% пациентов с СД [18, 21].

Гастроинтестинальная автономная нейропатия

В основе патогенеза ГАН лежит поражение ганглиев и вегетативных парасимпатических волокон в стенках желудка и кишечника [10].

Клинические симптомы ГАН можно разделить на пищеводные (дисфагия, рефлюкс/изжога), желудочные (тошнота, рвота, раннее насыщение, вздутие живота, боль или дискомфорт в эпигастрии), кишечные (диарея, запор и недержание кала) [22].

Проявления ГАН в различных сочетаниях встречаются у 50% пациентов с СД [5].

Рефлюкс-эзофагит при ГАН вызван снижением давления в нижнем пищеводном сфинктере вследствие дисрегуляции его парасимпатической иннервации [22]. *Гастропарез* является одним из наиболее ча-

стых проявлений ГАН и характеризуется дисфункцией блуждающего нерва. В последних исследованиях показано, что данное осложнение имеет место не только при неконтролируемом прогрессирующем течении СД, но и при легком течении. Очевидно, что гастропарез не является фактором, ухудшающим прогноз у пациентов с СД [23, 24]. Однако замедленное опорожнение желудка при СД может приводить к гипогликемии, что подтверждает необходимость своевременной диагностики ГАН. Необъяснимые скачки гликемии, тошнота, рвота, раннее чувство насыщения, боли в эпигастрии могут натолкнуть на мысль о наличии автономной гастропатии [25]. *Диарея* при СД объясняется не только поражением автономных волокон, но и вторичным бактериальным обсеменением, ферментативной недостаточностью и нарушением полостного и пристеночного пищеварения [26]. Диарея характеризуется безболезненным, профузным опорожнением кишечника, преимущественно в ночное время [22]. При этом диабетическая диарея представляет собой диагноз исключения. В частности, следует помнить, что ряд гипогликемических средств вызывают диарею, включая метформин (мальабсорбтивный механизм), ингибиторы альфа-глюкозидазы, например акарбоза (осмотический механизм), и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 [27].

Урогенитальная автономная нейропатия

К проявлениям УАН относятся дисфункция мочевого пузыря, эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция и диспареуния. Симптомы в различной комбинации могут наблюдаться у 50% больных СД [28].

Нарушение мочеиспускания характеризуется большим спектром симптомов, таких как учащенное болезненное мочеиспускание, императивные позывы на мочеиспускание, неполное опорожнение мочевого пузыря, никтурия, атония мочеточников и мочевого пузыря, рефлюкс и стаз мочи [29]. Данные нарушения впоследствии нередко приводят к развитию инфекций мочевыводящих путей.

Судомоторная и вазомоторная автономная нейропатия

Периферическая симпатическая холинергическая система регулирует потоотделение и терморегуляцию. Дисфункция периферических вегетативных волокон вызывает отеки, расширение вен, выпадение ногтей, волос, сухость кожи и слизистых оболочек, нарушение потоотделения.

Судомоторная автономная нейропатия считается одним из ранних проявлений ДАП, для которой типично развитие симметричного дистального гипогипер- или ангидрога, что способствует образованию язв на стопах и синдрома Шарко [30, 31].

Нарушение зрачковых реакций

Среди зрачковых нарушений у пациентов с СД отмечены уменьшение диаметра зрачка, снижение и исчезновение спонтанных осцилляций зрачка, замедле-



ние реакции зрачка на свет, нарушение сумеречного зрения. Такие изменения обнаруживаются у 23–59% страдающих СД [32].

Острая болевая нейропатия, вызванная лечением сахарного диабета

В последнее время в качестве причины автономных нарушений при СД все больше обсуждается роль сахароснижающих препаратов.

Нейропатия, вызванная лечением СД, представляет собой ятрогенную болевую сенсорную и автономную нейропатию.

Распространенность острой болевой нейропатии, ассоциированной с лечением СД, составляет 10% среди всех пациентов с диабетической полинейропатией [33]. Нейропатия, возникшая вследствие лечения СД, связана со снижением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 2% и более, а также с короткими сроками компенсации СД у лиц с длительной гипергликемией [34]. Снижение уровня HbA1c более чем на 5% ассоциировано с увеличением риска развития острой болевой нейропатии более чем на 90% [35]. Хотя основным клиническим проявлением данной формы нейропатии является нейропатическая боль, одновременно наблюдается развитие автономной дисфункции [33]. Характерными автономными проявлениями нейропатии являются ортостатическая гипотензия с обмороками, вздутие живота после приема пищи, гипер- и ангидроз, эректильная дисфункция [35].

Патогенетические основы

На данный момент времени патофизиология ДАП остается не до конца изученной.

Известно, что гипергликемия и дислипидемия негативно воздействуют на аксоны нервных клеток, спинальные ганглии, дорсальные корешки спинномозговых нервов и шванновские клетки. В этом процессе задействовано множество механизмов, включая активацию полиолового пути утилизации глюкозы, оксидативный стресс, активацию протеинкиназы C и образование конечных продуктов гликирования [36]. Гипергликемия в сочетании с сосудистыми факторами риска активизирует данные механизмы, что приводит к повреждению сосудистого эндотелия нервных клеток и их аксонов [37]. Однако в последнее время основное внимание при СД 2 уделяется дислипидемии и повышенному содержанию триацилглицеринов как источника неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК). НЭЖК катаболизируются путем бета-окисления, приводя к накоплению ацетил-коэнзима А и его превращению в токсичный ацилкарнитин, который способствует аксональной дегенерации. Окисление липопротеинов низкой плотности индуцирует образование активных форм кислорода, что приводит к метаболическому и оксидативному стрессу. Появляется все больше доказательств того, что измененный метаболизм сфинголипидов при СД 2 типа коррелирует с образованием атипичных нейроток-

сичных дезоксисфинголипидов, которые также обуславливают повреждение нервов [38].

COVID-19 и автономные нарушения

Новая коронавирусная инфекция оказывает значимое негативное влияние на течение СД [39].

Подтверждена также связь между инфицированием SARS-CoV-2 и появлением и прогрессированием автономной нейропатии. В частности, указывалось на 27 случаев развития автономной нейропатии после перенесенной коронавирусной инфекции [40]. Американское медицинское сообщество также выделило синдром постковидной постуральной тахикардии, в основе которого лежит чрезмерная ортостатическая тахикардия (увеличение ЧСС более чем на 30 ударов в минуту у взрослых в течение 10 минут после принятия вертикального положения) [41, 42].

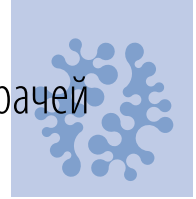
Диагностика

Для диагностики ДАП прежде всего необходимо провести тщательный опрос пациента, затрагивающий все возможные проявления патологии. Так, КАН можно заподозрить при таких симптомах, как головокружение, слабость, сердцебиение, обмороки [13]. Для скрининга автономных нарушений за рубежом используется COMPASS-31 (COMPOSITE Autonomic Symptom Score) [43]. На настоящий момент времени данная шкала не валидизирована в Российской Федерации.

При клиническом обследовании в первую очередь необходимо оценить реакцию зрачков на свет с помощью фонарика и окраску кожных покровов, измерить АД и ЧСС.

При диагностике судомоторной автономной нейропатии в качестве золотого стандарта используют CARTs (Cardiac Autonomic Reflex Tests). CARTs включают в себя измерение автономных реакций посредством изменений вариабельности ЧСС и АД с помощью различных маневров. Тесты для оценки симпатической и парасимпатической иннервации сердца и сосудов представлены в таблице [11]. Данные тесты являются эффективными инструментами при диагностике КАН, однако их применение на амбулаторном приеме затруднительно. Существует ряд более простых проб, которые можно провести как в условиях стационара, так и в условиях амбулатория. Например, тест на вариабельность сердечного ритма можно проводить с помощью пульсоксиметра, а при подозрении на ортостатическую гипотензию использовать тест Шеллонга (ортостатическую пробу). Пациента просят лечь на спину, спокойно находиться в таком положении в течение 5 минут и измеряют АД и ЧСС в покое, затем пациента просят встать и проводят повторное измерение АД и ЧСС через 1, 3 и 5 минут. Снижение АД $\geq 20/10$ мм рт. ст. по сравнению с АД в положении лежа свидетельствует об ортостатической гипотензии [44, 45].

Для диагностики КАН также применяются инструментальные методы исследования, такие как R-R-кардиоинтервалография и позитронная эмиссионная



Кардиальные тесты для диагностики кардиальной автономной нейропатии

Тест	Методика проведения	Оценка результатов
<i>Парасимпатическая нервная система</i>		
Реакция ЧСС на смену положения тела	Во время непрерывного мониторинга ЭКГ интервал R-R измеряется на 15-м и 30-м ударах после принятия вертикального положения	Как правило, за тахикардией следует рефлекторная брадикардия, соотношение 30:15 должно быть более 1,03
Вариабельность сердечного ритма	Контроль ЧСС при помощи ЭКГ в состоянии покоя при глубоком дыхании, то есть в положении лежа на спине, когда пациент дышит с фиксированной частотой (пять вдохов в минуту) в течение 6 минут	Разница ЧСС более 15 ударов в минуту считается нормой, менее 10 – отклонением от нормы
Реакция сердечного ритма на маневр Вальсальвы	Пациент выдыхает в трубку, соединенную с манометром, поддерживая давление 40 мм рт. ст. в течение 15 секунд во время мониторинга ЭКГ	У здоровых развиваются тахикардия и сужение периферических сосудов во время напряжения, а также чрезмерная брадикардия и повышение АД при расслаблении, нормальное соотношение самого длинного к самому короткому R-R-интервалу составляет более 1,2
<i>Симпатическая нервная система</i>		
Реакция САД на смену положения тела	Сначала САД измеряется у лежащего пациента, после того как он встает, через 2 минуты САД измеряется повторно	Нормальная реакция – снижение САД менее чем на 10 мм рт. ст., пограничная – на 10–29 мм рт. ст., отклонение от нормы – более чем на 30 мм рт. ст.
Реакция ДАД на изометрическую тренировку	Пациент сжимает рукоятку динамометра, чтобы установить максимум, затем рукоятка сжимается на 30% от установленного максимума в течение 5 минут	Нормальной реакцией является повышение ДАД более чем на 16 мм рт. ст. в противоположной руке

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЭКГ – электрокардиография.

томография с ^{123}I -метайодбензилгуанидином или ^{11}C -метагидроксиэфедрином [11].

Инструментальные методики используются и для диагностики других видов ДАП. При ГАН информативны сцинтиграфия пищевода и желудка, дыхательный тест с октановой кислотой, меченной стабильным изотопом ^{13}C (для диагностики гастропареза), аноректальная манометрия (для оценки тонуса сфинктера), импедансное суточное рН-мониторирование, рентгеноскопия с контрастированием бариевой взвесью, колоноскопия и магнитно-резонансная томография [22, 26]. Для диагностики УАН используют уродинамическое исследование, ультразвуковое исследование мочевого пузыря с определением остаточной мочи [5].

Кроме того, следует отметить такие методы, как исследование вызванных кожных симпатических потенциалов, QSART (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test), TST (Thermoregulatory Sweat Testing). Они оценивают симпатическую холинергическую функцию и являются методами ранней диагностики судомоторной дисфункции [5].

Лечение

В основе современного подхода к лечению ДАП лежат контроль гликемии, изменение образа жизни, использование патогенетических и симптоматических препаратов [1].

Как обсуждалось выше, гипергликемия играет ведущую роль в патогенезе ДАП, поэтому на первом месте по значимости стоит компенсация СД. Полностью компенсированная гликемия не гарантирует отсутствия ДАП, но снижает риск ее прогрессирования [46]. В исследовании DCCT/EDIC интенсивный контроль гликемии при СД 1 типа на начальном этапе снижал частоту развития КАН более чем на 50% [47].

Контроль уровня глюкозы является единственным методом, модифицирующим течение ДАН, поскольку неконтролируемый СД приводит к выраженному оксидативному стрессу, который регрессирует при достижении контроля над заболеванием.

Патогенетическая терапия. Снизить выраженность оксидативного стресса можно с помощью антиоксидантной терапии. Самый известный антиоксидант – альфа-липоевая кислота (АЛК) доказала свою эффективность в отношении оксидативного стресса у пациентов с диабетической полинейропатией в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях [5, 36].

АЛК действует как хелатообразующий агент металлов. Она связывает свободные радикалы и восстанавливает эндогенные антиоксиданты, такие как глутатион, витамины С и Е. Более того, она способна повышать уровень глутатиона внутри клеток, которые хелатируют и выводят из организма широкий спектр токсинов, особенно токсичных металлов [48].



Таким образом, АЛК – это биологический антиоксидант, который является как водорастворимым, так и жирорастворимым и способен нейтрализовать активные формы кислорода в организме, внутри и снаружи клеток. По этой причине АЛК называют универсальным антиоксидантом [49].

В многочисленных контролируемых клинических исследованиях показано, что АЛК является наиболее эффективным патогенетическим препаратом при диабетической полинейропатии.

Эффективность внутривенного введения АЛК в течение 15 дней подтверждена в многочисленных клинических исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY I и NATHAN II), а также в одном метаанализе. Согласно рекомендациям европейских экспертов, при лечении диабетической полинейропатии АЛК имеет уровень доказательности А [50].

У больных диабетической полинейропатией при назначении АЛК улучшаются как позитивная нейропатическая симптоматика (ощущение боли, жжения, онемения и парестезий) согласно TSS (Total Symptom Score), так и негативная симптоматика (снижение чувствительности всех модальностей, рефлексов на ногах и силы мышц ног), а также результаты электромиографии.

Согласно результатам проведенных исследований, назначение препаратов АЛК приводит к уменьшению выраженности симптомов автономной нейропатии. Так, в исследовании DEKAN на фоне применения АЛК в дозе 800 мг/сут в течение четырех месяцев выявлено статистически значимое увеличение вариабельности ЧСС по сравнению с приемом плацебо ($p < 0,05$) [51].

G.L. Murray и соавт. изучали эффективность таблетированной формы АЛК в лечении ортостатической гипотензии [52]. Положительные изменения в ортостатической пробе наблюдались у 19 (66%) из 29 пациентов с ортостатической гипотензией (при измерении АД в положении стоя результат пробы изменился с $-28/-6$ до $0/+2$ мм рт. ст. относительно положения лежа). Аналогичная закономерность выявлена у лиц с ортостатической интолерантностью. У 40 (67%) из 60 пациентов уменьшились скачки АД при смене положения тела. Так, при измерении АД в положении стоя результат пробы изменился с $-9/+6$ до $+6/+2$ мм рт. ст. относительно положения лежа. Уровень глюкозы при этом снизился у 28% пациентов с СД [52].

Однако при ДАН наиболее целесообразным представляется внутривенное введение АЛК ввиду возможного наличия у пациентов синдрома мальабсорбции, затрудняющего всасывание препарата, с последующим переходом на пероральный прием.

Рекомендуемая схема назначения АЛК: начальная терапия в дозе 600 мг внутривенно капельно в течение 15 дней, поддерживающая терапия в дозе 600 мг/сут (две таблетки по 300 мг) в течение двух – шести месяцев. Таблетированную форму препарата следует принимать за 30 минут до еды.

Симптоматическая терапия ДАН подбирается индивидуально. Так, при тахикардии покоя успешно используются селективные бета-блокаторы [19].

Ортостатическая гипотензия, связанная с тяжелой формой КАН, требует симптоматического лечения. Нефармакологические методы лечения включают физические упражнения, такие как сидение на корточках, медленное изменение позы, и коррекцию образа жизни: отказ от тяжелой пищи, богатой углеводами, увеличение потребления жидкости [53]. Уменьшить выраженность проявлений ортостатической гипотензии также могут ношение компрессионного белья и высокое изголовье. При неэффективности немедикаментозной терапии назначают флуорокортизон в дозе 0,1–0,2 мг/сут с постоянным контролем АД в положении стоя [20].

Все проявления ГАН успешно поддаются симптоматическому лечению. Лечение диабетического гастропареза включает в себя частые приемы пищи маленькими порциями предпочтительно в полужидком виде вместе с прокинетиическими средствами (метоклопрамидом). Рекомендуется диета с низким содержанием клетчатки и жиров. Необходимо избегать газированных напитков и жевательной резинки. При диабетической диарее не рекомендуется метформин. Лоперамид используется по мере необходимости. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни наряду с немедикаментозными методами предполагает применение ингибиторов протонной помпы и прокинетиических средств [2, 54].

Начальное лечение диабетической дисфункции мочевого пузыря состоит в отмене лекарств, которые снижают активность детрузора (антихолинергические средства, трициклические антидепрессанты и антагонисты кальциевых каналов).

Препаратами первой линии для лечения эректильной дисфункции при диабете являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5, такие как силденафил [5].

Заключение

Диабетическая автономная нейропатия – частое, но редко диагностируемое осложнение СД.

На сегодняшний день доказано, что КАН сопряжена с повышением риска острого инфаркта миокарда и смерти пациентов с СД. Другие проявления ДАН, такие как гастропарез, диарея, эректильная дисфункция, значимо снижают качество жизни больных.

Своевременная диагностика автономных нарушений у лиц с СД позволяет как можно раньше начать патогенетическую терапию, особое место в которой занимает АЛК.

Эффективность АЛК доказана как в отношении улучшения вариабельности сердечного ритма, так и в отношении ортостатической гипотензии. При автономных нарушениях предпочтительна ступенчатая терапия – внутривенные инфузии препарата с последующим переходом на пероральный прием. 🌟



Литература

1. Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., et al. Diabetic neuropathy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019; 5 (1): 41.
2. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Continuum (Minneap. Minn)*. 2020; 26 (1): 58–71.
3. Callaghan B.C., Price R.S., Chen K.S., Feldman E.L. The importance of rare subtypes in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy: a review. *JAMA Neurol*. 2015; 72 (12): 1510–1518.
4. Maffi P., Secchi A. The burden of diabetes: emerging data. *Dev. Ophthalmol*. 2017; 60: 1–5.
5. Sharma J.K., Rohatgi A., Sharma D. Diabetic autonomic neuropathy: a clinical update. *J. R. Coll. Physicians Edinb*. 2020; 50 (3): 269–273.
6. Баринов А.Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2017; 29 (Эндокринология 2): 40–50.
7. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Солоха О.А. и др. Диабетическая полиневропатия: современный алгоритм ведения пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11 (2): 100–105.
8. Vinik A.I., Erbas T., Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammations and cardiovascular disease. *J. Diabetes Investig*. 2013; 4 (1): 4–18.
9. Tannus L.R., Drummond K.R., Clemente E.L., et al. Predictors of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2014; 5: 191.
10. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Мисюряева Е.В. и др. Алгоритмы диагностики и лечения хронических вегетативных невропатий. Нервные болезни. 2019; 3: 30–36.
11. Agashe S., Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Methodist Debaque Cardiovasc. J*. 2018; 14 (4): 251–256.
12. Braffet B.H., Gubitosi-Klug R.A., Albers J.W., et al. Risk factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes*. 2020; 69 (5): 1000–1010.
13. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab. J*. 2019; 43 (1): 3–30.
14. Yang H., Sloan G., Ye Y., et al. New perspective in diabetic neuropathy: from the periphery to the brain, a call for early detection, and precision medicine. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020; 10: 929.
15. Hansen C.S., Jensen J.S., Ridderstrale M., et al. Vitamin B12 deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2017; 31 (1): 202–208.
16. Maser R.E., Lenhard M.J., Pohl R.T. Vitamin D insufficiency is associated with reduced parasympathetic nerve fiber function in type 2 diabetes. *Endocr. Pract.* 2015; 21 (2): 174–181.
17. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011; 27 (7): 639–653.
18. Dimitropoulos G., Tahrani A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J. Diabetes*. 2014; 5 (1): 17–39.
19. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007; 115 (3): 387–397.
20. Зиновьева О.Е., Ахмеджанова Л.Т., Остроумова Т.М. Ранняя диагностика вегетативной невропатии в амбулаторной практике. Нервные болезни. 2020; 4: 69–74.
21. Balcioglu A.S., Mudderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *Diabetes Care*. 2010; 33 (2): 434–441.
22. Marathe C.S., Jones K.L., Wu T., et al. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes. *Auton. Neurosci*. 2020; 229: 102718.
23. Chang J., Russo A., Bound M., et al. A 25-year longitudinal evaluation of gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35 (12): 2594–2596.
24. Watson L.E., Phillips L.K., Wu T., et al. Longitudinal evaluation of gastric emptying in type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019; 154: 27–34.
25. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 136–154.
26. Погромов А.П., Батурова В.Ю. Диабетическая автономная невропатия и органы пищеварения. Фарматека. 2011; 5 (218): 42–45.
27. Du Y.T., Rayner C.K., Jones K.L., et al. Gastrointestinal symptoms in diabetes: prevalence, assessment, pathogenesis, and management. *Diabetes Care*. 2018; 41 (3): 627–637.
28. Agochukwu-Mmonu N., Pop-Busui R., Wessells H., Sarma A.V. Autonomic neuropathy and urologic complications in diabetes. *Auton. Neurosci*. 2020; 229: 102736.
29. Мозолевский Ю.В. Заболевания периферической нервной системы. М.: МЕДпресс-информ, 2019.
30. Azmi S., Petropoulos I.N., Ferdousi M., et al. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy. *F1000Res*. 2019; 8: F1000.
31. Azmi S., Ferdousi M., Kalteniece A., et al. Diagnosing and managing diabetic somatic and autonomic neuropathy. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab*. 2019; 10: 2042018819826890.
32. Llewelyn J.G., Tomlinson D., Thomas P.K. Diabetic neuropathies // *Peripheral neuropathy* / edit. P. Dick, P.K. Thomas. 2-vol. set. V. 2. Philadelphia, PA: Elsevier, 2005. P. 1951–1991.
33. Gibbons C.H. Treatment induced neuropathy of diabetes. *Auton. Neurosci*. 2020; 226: 102668.
34. Gibbons C.H., Adler G.K., Bonyhay I., Freeman R. Experimental hypoglycemia is a human model of stress-induced hyperalgesia. *Pain*. 2012; 153 (11): 2204–2209.



35. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015; 138 (Pt. 1): 43–52.
36. Hosseini A., Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2013; 2013: 168039.
37. Feldmann E.L., Nave K.A., Jenett T.S., Bennett D.L.H. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics and pain. *Neuron*. 2017; 93 (6): 1296–1313.
38. Callaghan B.C., Gallagher G., Fridman V., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia*. 2020; 63 (5): 891–897.
39. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Позиция ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России о необходимости вакцинации больных сахарным диабетом против новой коронавирусной инфекции. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (1): 74–75.
40. Shouman K., Vanichkachorn G., Cheshire W.P., et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin. Auton. Res*. 2021; 31 (3): 385–394.
41. Raj S.R., Arnold A.C., Barboi A., et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin. Auton. Res*. 2021; 31 (3): 365–368.
42. Blitshteyn S., Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol. Res*. 2021; 69 (2): 205–211.
43. Treister R., O'Neil K., Downs H.M., Oaklander A.L. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur. J. Neurol*. 2015; 22 (7): 1124–1130.
44. Меркулов Ю.А., Калашников А.А., Пятков А.А. и др. Кардиоваскулярные проявления вегетативной полиневропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 9: 77–79.
45. Nesti L., Pugliese N.R., Sciuto P., Natali A. Type 2 diabetes and reduced exercise tolerance: a review of the literature through an integrated physiology approach. *Cardiovasc. Diabetol*. 2020; 19 (1): 134.
46. Tesfaye S., Selvarajah D. The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? *Curr. Diab. Rep*. 2009; 9 (6): 432–434.
47. Pop-Busui R., Low P.A., Waberski B.H., et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009; 119 (22): 2886–2893.
48. Salehi B., Berkay Yilmaz Y., Antika G., et al. Insights on the use of α -lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules*. 2019; 9 (8): 356.
49. Islam M.T. Antioxidant activities of dithiol α -lipoic acid. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2009; 8 (3): 34–49.
50. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet. Med*. 2004; 21 (2): 114–121.
51. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., et al. Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care*. 1997; 20 (3): 369–373.
52. Murray G.L., Colombo J. (r) α -lipoic acid is a safe, effective pharmacologic therapy of chronic orthostatic hypotension associated with low sympathetic tone. *Int. J. Angiol*. 2019; 28 (3): 188–193.
53. Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L., et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007; 115 (1): 114–126.
54. Kuźnik E., Dudkowiak R., Adamiec R., Poniewierka E. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Prz. Gastroenterol*. 2020; 15 (2): 89–93.

Diabetic Autonomic Neuropathy: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment

L.T. Akhmedzhanova, PhD, Ye.V. Mandra, A.V. Peretechikova, O.A. Solokha, PhD, Ye.A. Chernysheva

N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Luiza T. Akhmedzhanova, luiziana78@mail.ru

Diabetic autonomic neuropathy is a frequent but rarely diagnosed complication of diabetes mellitus (DM).

Low detectability is due to the fact that the disease has been asymptomatic for a long time.

To date, it has been proven that cardiac autonomic neuropathy is associated with the increased risk of acute myocardial infarction and death of patients with DM. Other manifestations of pathology, such as gastroparesis, diarrhea, erectile dysfunction, significantly reduce the quality of life of patients.

Early diagnosis of autonomic disorders in people with DM is of great importance for the timely appointment of pathogenetic therapy.

α -lipoic acid is effective both in improving heart rate variability and in treating orthostatic hypotension.

Key words: *autonomic diabetic neuropathy, cardiac autonomic neuropathy, α -lipoic acid*



МЕДИКА

КЛИНИКА
ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ



МЕДИКА

МЕДИЦИНСКИЙ
ХОЛДИНГ

ГИБРИДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ



9-10
ДЕКАБРЯ
2022



Синдром гипотиреоза

Ф.М. Абдулхабирова, к.м.н.

Адрес для переписки: Фатима Магомедовна Абдулхабирова, a-fatima@yandex.ru

Для цитирования: Абдулхабирова Ф.М. Синдром гипотиреоза. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (32): 40–45.
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-32-40-45

В статье рассматриваются эпидемиология, этиология, различные варианты течения, сложности клинической диагностики, основные и дополнительные методы верификации всех форм гипотиреоза. Обсуждаются принципы заместительной гормональной терапии, особенности гормональной коррекции при манифестном и субклиническом гипотиреозе. Особое внимание уделяется группам пациентов, не достигающих медикаментозной компенсации гипотиреоза. Приводятся основные факторы, влияющие на биодоступность левотироксина.

Для достижения терапевтических целей рекомендуется безлактозная формула препарата.

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин, левотироксин натрия, хронический аутоиммунный тиреоидит

Определение

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный стойким или транзиторным дефицитом тиреоидных гормонов.

Эпидемиология

Распространенность первичного манифестного гипотиреоза зависит от регионов проживания, наличия йодного дефицита или избытка потребления йода, возраста и пола. Так, в США частота встречаемости гипотиреоза варьируется в пределах 3–7% [1], в Европе – 3–5%. Согласно метаанализу результатов исследований, проведенных в девяти европейских странах, распространенность недиагностированного гипотиреоза, как манифестного, так и субклинического, составляет около 5% [2].

Гипотиреоз чаще встречается у женщин и лиц старше 65 лет.

Данных об этнических различиях недостаточно.

Классификация и этиология

В зависимости от генеза выделяют первичный, вторичный, или центральный, и периферический гипотиреоз.

В клинической практике самой распространенной формой является первичный гипотиреоз в исходе полного или частичного отсутствия выработки гормонов тканью щитовидной железы. Наиболее частые причины гипотиреоза – хронический аутоиммунный тиреоидит, а также оперативные вмешательства на щитовидной железе в объеме тиреоидэктомии, субтотальной резекции, реже – гемитиреоидэктомии, терапия радиоактивным йодом (¹³¹I) по пово-

ду различных форм зоба или опухолей щитовидной железы.

Вторичный гипотиреоз – редко (менее 1%) встречающееся патологическое состояние, развивающееся вследствие недостаточной продукции тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом и/или тиреолиберина (ТРГ) гипоталамусом.

В подавляющем большинстве случаев центральный гипотиреоз сочетается с недостаточностью других тропных функций аденогипофиза, то есть при гипопитуитаризме [3].

Крайне редко описывается периферический гипотиреоз (тканевый, транспортный), причиной которого является нарушение транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов в периферических тканях в результате редких генетических мутаций или тяжелых соматических заболеваний.

Классификация гипотиреоза в зависимости от этиопатогенетических механизмов представлена в табл. 1.

В группе риска развития гипотиреоза аутоиммунного генеза находятся пациенты с сочетанными аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный гастрит, целиакия. Гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита может манифестировать в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов.

Первичный гипотиреоз по степени тяжести подразделяют на субклинический, манифестный и осложненный (табл. 2).

Механизм развития

Синдром гипотиреоза включает полиморфные изменения со стороны различных органов и систем, об-

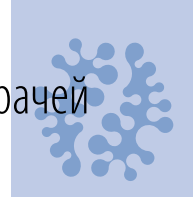


Таблица 1. Классификация гипотиреоза

Тип	Причина
А. Первичный (тиреогенный) гипотиреоз	<ol style="list-style-type: none"> Разрушение или недостаток функционально активной ткани щитовидной железы: <ul style="list-style-type: none"> хронический аутоиммунный тиреоидит оперативное удаление щитовидной железы терапия ¹³¹I транзиторный гипотиреоз при подостром, послеродовом и молчащем (безболевым) тиреоидите агенезия и дисгенезия щитовидной железы Нарушение синтеза тиреоидных гормонов: <ul style="list-style-type: none"> врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов тяжелый дефицит или избыток йода медикаментозные и токсические воздействия (тиростатические препараты, литий, перхлорат и др.)
Б. Центральный (гипоталамо-гипофизарный, вторичный и третичный) гипотиреоз	<ol style="list-style-type: none"> Разрушение или недостаток клеток, продуцирующих ТТГ и/или ТРГ: <ul style="list-style-type: none"> опухоли гипоталамо-гипофизарной области травматическое или лучевое повреждение (хирургические операции, протонотерапия) сосудистые нарушения (ишемические или геморрагические повреждения, аневризма внутренней сонной артерии) инфекционные и инфильтративные процессы (абсцесс, туберкулез, гистиоцитоз) хронический лимфоцитарный гипопизит врожденные нарушения (гипоплазия гипофиза, септооптическая дисплазия) Нарушение синтеза ТТГ и/или ТРГ: <ul style="list-style-type: none"> мутации, затрагивающие синтез рецептора ТРГ, β-субъединицы ТТГ, ген P1T-1 медикаментозные и токсические воздействия (дофамин, глюкокортикоиды)

Таблица 2. Классификация первичного гипотиреоза по степени тяжести

Степень тяжести	Лабораторные изменения	Клиническая картина
Субклинический	Уровень ТТГ повышен, св. Т4 в норме	Бессимптомное течение или только неспецифические симптомы
Манифестный	Уровень ТТГ повышен, св. Т4 снижен	Характерные симптомы гипотиреоза, однако возможно бессимптомное течение
Осложненный	Уровень ТТГ повышен, св. Т4 снижен	Развернутая клиническая картина гипотиреоза, тяжелые осложнения: полисерозит, сердечная недостаточность, кретинизм, микседематозная кома и др.

условленные снижением уровня тиреоидных гормонов в организме или ослаблением их биологического эффекта на тканевом уровне.

При дефиците необходимых для нормального функционирования практически каждой клетки тиреоидных гормонов отмечаются тяжелые изменения во всех без исключения органах и системах. Универсальным изменением при тяжелом гипотиреозе считается муцинозный отек (микседема), наиболее выраженный в соединительнотканых структурах. При гипотиреозе снижаются потребление кислорода тканями, расходование энергии и утилизация энергетических субстратов. Уровень основного обмена может уменьшиться на 35–40%. При гипотиреозе также снижаются синтез и метаболизм белка, при этом у большинства пациентов отмечаются положительный азотистый баланс и повышенное содержание сывороточного альбумина.

Клиническая характеристика

Клиническая картина гипотиреоза значительно варьируется в зависимости от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов, возраста пациентов, наличия сопутствующих заболеваний,

а также от индивидуальной чувствительности к дефициту тиреоидных гормонов.

В ряде случаев даже явный гипотиреоз может не иметь клинических проявлений и обнаруживаться случайно.

Для классической клинической картины гипотиреоза характерны повышенная утомляемость, слабость, отеочный синдром, гиперкератоз, поредение волос на голове, бровях и ресницах, повышенная чувствительность к холоду, запоры, небольшая прибавка в весе, обусловленная как общим снижением уровня обмена веществ, так и задержкой жидкости, замедление речи, депрессивное состояние. Лицо обычно одутловатое и амимичное, кожа лица бледно-желтушного оттенка, мягкие ткани лица укрупнены. Отечность слизистой гортани проявляется низким или хриплым тембром голоса, отеочность слизистой евстахиевой трубы – снижением слуха. Нарушение метаболизма липидов сопровождается повышением уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, что создает предпосылки для развития и прогрессирования атеросклероза. Даже у пациентов с субклиническим гипотиреозом определяется увеличение толщины комплекса «ин-



тима – медиа» сонных артерий, что считается независимым предиктором развития атеросклероза и фактором риска развития сердечно-сосудистых событий [4].

Поскольку в большинстве стран мира скрининг ТТГ проводится только у новорожденных и нет четких алгоритмов для исключения дисфункции щитовидной железы у взрослых, следует помнить о том, что симптомы гипотиреоза очень часто маскируют другую патологию. Именно поэтому лица с недиагностированным гипотиреозом могут длительно обследоваться у смежных специалистов и получать симптоматическую терапию, которая не будет достигать цели.

К маскам гипотиреоза можно отнести:

- ✓ гастроэнтерологические – обстипация, дискинезия желчных путей, желчнокаменная болезнь, хронический гепатит (желтуха в сочетании с повышением уровня печеночных трансаминаз);
- ✓ кардиологические – брадикардия, диастолическая гипертензия, дислипидемия, гидроперикард;
- ✓ респираторные – синдром апноэ во сне, плевральный выпот неясного генеза, хронический ларингит (апноэ во сне обусловлено не только гипотиреозом);
- ✓ неврологические – туннельные синдромы: синдром карпального канала, синдром канала локтевого нерва;
- ✓ ревматологические – полиартрит, полисиновит, прогрессирующий остеоартроз (часто сочетаются с неврологическими масками);
- ✓ гинекологические – различные нарушения менструального цикла, такие как аменорея, полименорея, гиперменорея, меноррагия, дисфункциональные маточные кровотечения;
- ✓ гематологические – нормохромная нормоцитарная, гипохромная железодефицитная или макроцитарная В₁₂-дефицитная анемия;
- ✓ психиатрические – депрессия, деменция.

Неспецифичность симптомов при их широкой вариабельности позволяет отнести гипотиреоз к тем редким в эндокринологии синдромам, для диагностики которых клиническая картина имеет второстепенное значение. Согласно современным представлениям, маску с гипотиреоза может снять только гормональное исследование.

Длительно текущий декомпенсированный гипотиреоз приводит к тяжелому гипотиреоидному состоянию, связанному с выраженной полиорганной недостаточностью. У многих пациентов могут снизиться жизненно важные показатели и может наступить микседематозная кома, ассоциированная с крайне неблагоприятным прогнозом и требующая реанимационных мероприятий.

Целесообразно исключать вероятность гипотиреоза у пациентов с деменцией, бесплодием, различными аутоиммунными заболеваниями или аутоиммунным гипотиреозом в семейном анамнезе, гиперхолестеринемией, дисменореей, у принимающих амиодарон или литий или подверженных

рisku ятрогенного гипотиреоза (например, в случае лучевой терапии области шеи и гипоталамо-гипофизарной области) [5].

Проблемы скрининга гипотиреоза у взрослых также обсуждаются для пациентов старше 60 лет [6].

Гормональные исследования

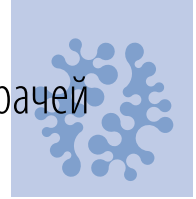
Первичный гипотиреоз определяется при концентрации ТТГ выше контрольного диапазона, в качестве такового наиболее часто используется диапазон от 0,4 до 4,0 мЕд/л. При нормальных значениях ТТГ в большинстве случаев дальнейшее гормональное исследование не проводится. При повышении концентрации ТТГ следует определить содержание свободного тироксина (св. Т₄) для уточнения степени тяжести гипотиреоза. Исследование уровня свободного трийодтиронина (св. Т₃) с целью диагностики гипотиреоза нецелесообразно, так как его снижение происходит только после уменьшения содержания св. Т₄. Изолированное снижение св. Т₃ при нормальных концентрациях ТТГ и св. Т₄ наблюдается при синдроме эутиреоидной патологии, связанном с выраженными системными и органными изменениями (инфаркт миокарда, постинфарктный период, распространенный инфекционный процесс, декомпенсированный сахарный диабет), при которых нарушается периферическое дейодирование Т₄ в Т₃.

Для вторичного (центрального) гипотиреоза характерно одновременное снижение концентраций св. Т₄ и ТТГ.

В отличие от иммуноферментного исследования ТТГ точность иммунологического исследования св. Т₄ при ряде состояний, влияющих на концентрацию связывающего белка (беременность или острое заболевание), сомнительна. В таких случаях более перспективно определение уровня св. Т₄ с помощью жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Однако оно недоступно в большинстве медицинских учреждений [7].

К дополнительным исследованиям относятся:

- определение уровня классических антител к ткани щитовидной железы – антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину при подозрении на аутоиммунный генез гипотиреоза;
- ультразвуковое исследование щитовидной железы;
- изотопная скintiграфия (диагностика врожденной аномалии – агенезии или эктопии щитовидной железы);
- магнитно-резонансная томография головного мозга при подозрении на вторичный гипотиреоз в отсутствие в анамнезе хирургических вмешательств и лучевой терапии гипоталамо-гипофизарной области, а также для исключения вторичной аденомы гипофиза (тиротропиномы) в результате компенсаторной гипертрофии и гиперплазии тиреотрофов аденогипофиза при продолжительном течении недиагностированного первичного гипотиреоза.



Лечение

Первичный гипотиреоз

Золотым стандартом терапии гипотиреоза любого генеза является монотерапия левотироксином натрия в силу высокой биодоступности, эффективности, длительного опыта применения, благоприятного профиля безопасности, простоты приема [8, 9].

Начальную дозу препарата и время достижения полной заместительной дозы определяют индивидуально, исходя из возраста, массы тела, наличия сопутствующих заболеваний.

У пациентов молодого и среднего возраста без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний безопасно назначение полной заместительной дозы левотироксина из расчета 1,6–1,8 мкг/кг/сут при манифестном гипотиреозе и 1 мкг/кг/сут при субклиническом.

У пожилых пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями лечение рекомендуют начинать с 25 мкг левотироксина натрия. В дальнейшем каждые две – четыре недели дозу увеличивают на 25 мкг до достижения полной заместительной дозы. Потребность в заместительной терапии с возрастом снижается, поэтому лица пожилого возраста могут получать левотироксин натрия в дозе менее 1,6 мкг/кг/сут.

Во время беременности потребность в гормональной терапии увеличивается. Полная заместительная доза у беременных с впервые выявленным манифестным гипотиреозом составляет 2,3 мкг/кг, субклиническим – 1,2 мкг/кг. Женщинам с компенсированным гипотиреозом, получающим левотироксин, при наступлении беременности необходимо увеличить дозу препарата на 20–30% [10].

Пациенткам с гипотиреозом в менопаузе, которым назначают заместительную терапию эстрогенами, для поддержания нормальной концентрации ТТГ также может понадобиться увеличение дозы левотироксина.

При субклиническом гипотиреозе или высококонормальном уровне ТТГ во время беременности терапия левотироксином строго рекомендуется при АТ-ТПО(+) и ТТГ > 4 мЕд/л и < 10 мЕд/л и может быть рекомендована при АТ-ТПО(+) и ТТГ > 2,5 и < 4 мЕд/л, а также в отсутствие АТ-ТПО, но при ТТГ > 4,0 и < 10 мЕд/л [11, 12].

Цель заместительной терапии первичного гипотиреоза – поддерживать ТТГ в пределах референсных значений, не допуская его уменьшения до нижней границы нормы с целью исключения развития медикаментозного тиреотоксикоза. При супрессивной терапии послеоперационного гипотиреоза в исходе радикального лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы необходимо поддерживать концентрации свободных фракций гормонов в пределах референсных, чтобы предотвратить развитие манифестного тиреотоксикоза.

Концентрация ТТГ после изменения дозы препарата меняется медленно, поэтому его исследуют не ранее чем через четыре – шесть – восемь недель после изменения дозы.

При уже подобранной дозе левотироксина контроль уровня ТТГ осуществляют один раз в 6–12 месяцев или чаще в случае ухудшения клинического состояния или изменения условий биодоступности.

Во время беременности содержание ТТГ исследуется каждые 8–12 недель.

Левотироксин натрия следует принимать за 30–40 минут до еды и как минимум с интервалом четыре часа до и после приема других препаратов или витаминов.

Несмотря на соблюдение всех рекомендаций по приему левотироксина, часть пациентов не достигают медикаментозной компенсации гипотиреоза. Так, согласно результатам ретроспективного когортного исследования, проведенного в Великобритании, после пяти лет терапии левотироксином почти у 6% пациентов концентрация ТТГ была менее 0,1 мЕд/л, более чем у 10% пациентов – сохранялась выше 10,0 мЕд/л [13].

Помимо назначения или приема неадекватных доз левотироксина цели терапии мешают достигать такие факторы, как взаимодействие с биологически активными добавками или лекарствами, наличие сопутствующих заболеваний и несоблюдение правил приема и хранения препарата (табл. 3).

Таблица 3. Причины рефрактерности заместительной гормональной терапии гипотиреоза

Причина	Комментарий
Снижение биодоступности	Желудочная инфекция <i>Helicobacter pylori</i> Нарушение кишечной мальабсорбции
Режим применения и питание	Прием левотироксина во время или после еды Употребление кофе, пищевых волокон
Прием ряда лекарственных препаратов	Препараты, влияющие на терапию: <ul style="list-style-type: none"> ■ фенобарбитал ■ фенитоин ■ карбамазепин ■ рифампицин ■ сертралин ■ хлорокин ■ холестирамин ■ сукральфат ■ алюминия гидроксид ■ ингибиторы протонной помпы ■ блокаторы гистаминовых рецепторов ■ железа сульфат ■ кальция карбонат ■ витамин С
Патология толстой кишки и ферментная недостаточность	Непереносимость лактозы Глютенная энтеропатия Воспалительное заболевание кишечника Инфильтративная энтеропатия Лямблиоз
Плохая приверженность терапии, нарушение правил и сроков хранения препарата	–
Повышенная потребность в левотироксине	Увеличение веса Беременность Терапия эстрогенсодержащими препаратами



Несмотря на некоторый положительный эффект и улучшение метаболического профиля, получавшие комбинированную терапию, как правило, не демонстрировали значимых клинических различий по сравнению с получавшими монотерапию левотироксином. К узкой терапевтической группе, в которой может быть оправданно назначение комбинированной терапии, относятся пациенты с генетическим полиморфизмом Thr92Ala D2, влияющим на ферментативную активность дейодиназы 2 в ряде тканей, включая головной мозг, и приводящим к локальному или тканевому гипотиреозу

Вторичный гипотиреоз

Принципы заместительной терапии вторичного гипотиреоза те же, что и при первичном гипотиреозе. Цель заместительной терапии центрального гипотиреоза – поддержание концентрации св. Т4 на верхней трети нормальных значений.

Субклинический гипотиреоз

Назначение заместительной терапии при уровне ТТГ менее 10 мЕд/л не рекомендуется. Следует провести повторное исследование уровней ТТГ и св. Т4 через три – шесть месяцев.

Лечение назначают при стойком повышении уровня ТТГ. Исключение составляют беременные или женщины, планирующие беременность, которым назначение заместительной терапии показано сразу при выявлении повышенного уровня ТТГ.

Комбинированная терапия

За последние годы было проведено несколько исследований с использованием комбинированной терапии левотироксином и лиотироном у пациентов с сохраняющимися жалобами на неудовлетворительное состояние на фоне нормализации уровня ТТГ, достигнутой на монотерапии левотироксином. В большинстве случаев такое назначение считается экспериментальным, допускается только в группах молодых пациентов, не имеющих сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и не планирующих беременность. Несмотря на некоторый положительный эффект и улучшение метаболического профиля, пациенты, получавшие комбинированную терапию, как правило, не демонстрировали значимых клинических различий по сравнению с теми, кто находился на монотерапии левотироксином [14]. Возможно, к узкой терапевтической группе, в которой может быть оправданно назначение ком-

бинированной терапии, относятся пациенты с генетическим полиморфизмом Thr92Ala D2, влияющим на ферментативную активность дейодиназы 2 в ряде тканей, включая головной мозг, и приводящим к локальному или тканевому гипотиреозу [15].

Безлактозная формула левотироксина

Для эффективной заместительной гормональной терапии важно правильно выбрать препарат левотироксина натрия.

Препараты левотироксина натрия различаются по биодоступности и биоэквивалентности, что и отражается на компенсации гипотиреоза, в том числе при смене бренда производителя [16].

На стабильность левотироксина влияет не только внешняя среда и условия хранения, но и вид наполнителя, который составляет большую часть таблетки [17].

В исследованиях Н. Patel и соавт. было показано, что у препарата левотироксина, в состав которого входит лактоза, быстрее снижалась активность по сравнению с препаратом, изготовленным с использованием двухосновного фосфата кальция [17]. Так, за шесть месяцев активности действующего вещества препарата, содержащего лактозу, уменьшилась примерно на 30%, что сопровождалось накоплением от 0,8 до 5,0% влаги. При тех же условиях хранения снижение активности левотироксина натрия в препарате, произведенном с использованием двухосновного фосфата кальция, составило 15%. Безлактозная формула левотироксина более стабильна и позволяет подобрать более точные дозы для лечения гипотиреоза [18].

Кроме того, отсутствие лактозы в формуле препарата повышает безопасность терапии у пациентов с лактазной недостаточностью.

Заключение

Гипотиреоз является одним из самых распространенных эндокринных синдромов, генез которого обусловлен различными факторами. Несмотря на вариабельность клинических проявлений, ни один из признаков не является специфичным. Верификация диагноза возможна только на основании гормонального исследования. Для исключения скрытых форм гипотиреоза у ряда пациентов, в частности с полиорганными нарушениями, находящихся в терапевтическом стационаре или при обращении с жалобами на бесплодие, рекомендуется определение уровня ТТГ.

Левотироксин является эффективным и безопасным средством заместительной гормональной терапии гипотиреоза.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении гипотиреоза, существуют проблемы недостаточной его компенсации у ряда пациентов, требующие решения. 🌐



Литература

1. Aoki Y., Belin R.M., Clickner R., et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid*. 2007; 17 (12): 1211–1223.
2. Madariaga A.G., Palacios S.S., Guillén-Grima F., Galofré J.C. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (3): 923–931.
3. Persani L. Clinical review: central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (9): 3068–3078.
4. França M.M., Nogueira C.R., Hueb J.C., et al. Higher carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism associated with the metabolic syndrome. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2016; 14 (8): 381–385.
5. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr. Pract.* 2012; 18 (6): 988–1028.
6. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // <https://pro.aace.com/disease-state-resources/thyroid/clinical-practice-guidelines/clinical-practice-guidelines>.
7. Van Deventer H.E., Mendu D.R., Remaley A.T., Soldin S.J. Inverse log-linear relationship between thyroid-stimulating hormone and free thyroxine measured by direct analog immunoassay and tandem mass spectrometry. *Clin. Chem.* 2011; 57 (1): 122–127.
8. Mandel S.J., Brent G.A., Larsen P.R. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119 (6): 492–502.
9. Гипотиреоз. Клинические рекомендации // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/531_3. Дата обращения 22.04.2021.
10. Alexander E.K., Marqusee E., Lawrence J., et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (3): 241–249.
11. Nazarpour S., Tehrani F.R., Simbar M., et al. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 176 (2): 253–265.
12. Nazarpour S., Tehrani F.R., Simbar M., et al. Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103 (3): 926–935.
13. Taylor P.N., Iqbal A., Minassian C., et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels—balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern. Med.* 2014; 174 (1): 32–39.
14. Grozinsky-Glasberg S., Fraser A., Nahshoni E., et al. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (7): 2592–2599.
15. Bianco A.C., Kim B.S. Pathophysiological relevance of deiodinase polymorphism. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2018; 25 (5): 341–346.
16. Benvenga S., Carl A. Levothyroxine formulations: pharmacological and clinical implications of generic substitution. *Adv. Ther.* 2019; 36 (Suppl. 2): 59–71.
17. Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. *Int. J. Pharm.* 2003; 264 (1–2): 35–43.
18. Lipp H.-P., Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019; 35 (1): 147–150.

Hypothyroidism

F.M. Abdulkhabirova, PhD

National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Fatima M. Abdulkhabirova, a-fatima@yandex.ru

The article deals with the issues of epidemiology, etiology, various variants of the course, the complexity of clinical diagnosis, the main and additional methods of verification of all forms of hypothyroidism. The principles of hormone replacement therapy, features of hormonal correction in manifest and subclinical hypothyroidism are discussed. Particular attention is paid to groups of patients who do not achieve medical compensation for hypothyroidism. The main factors affecting the bioavailability of levothyroxine are given. The lactose-free formula of the drug is recommended to achieve therapeutic goals.

Key words: thyroid gland, hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone, thyroxine, triiodothyronine, levothyroxine sodium, chronic autoimmune thyroiditis



Современные стратегии менеджмента сахарного диабета 2 типа. Глюкоцентричность и органопротекция – альтернатива или союз для блага пациента?

В рамках IX Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» 7 сентября 2022 г. при поддержке компании «Сервье» состоялась пленарная лекция, посвященная современным стратегиям менеджмента сахарного диабета (СД) 2 типа. Перед аудиторией выступил эксперт международного класса в области диабетологии, профессор Университета Лестера (Великобритания) Камлеш ХУНТИ. Он подробно рассказал об эпидемиологии СД 2 типа и его осложнений, о современных терапевтических возможностях в лечении СД 2 типа, в том числе о роли и месте производных сульфонилмочевины. В ходе лекции были даны исчерпывающие рекомендации по преодолению терапевтической инертности, достижению оптимального гликемического контроля и снижению сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа.

В начале своего выступления профессор К. Хунти отметил, что сахарный диабет (СД) 2 типа признан эпидемией XXI века. Данная патология и сопутствующие метаболические нарушения значительно повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и событий, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт¹.

Установлено, что раннее начало фармакотерапии СД 2 типа способствует улучшению гликемического контроля и снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Так, в ряде исследований показано, что на фоне интенсивного лечения СД 2 типа уменьшались показатели смертности от любых причин, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний, ИБС, и госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями²⁻⁶.

В исследовании UKPDS было продемонстрировано, что достижение ранней (в дебюте СД 2 типа) компенсации гипергликемии ассоциировано со значительным сокращением риска развития микро- и макрососудистых осложнений. При этом положительные эффекты своевременной интенсивной сахароснижающей терапии сохранялись в течение длительного времени. Так, спустя десять лет от завершения наблюдения

¹ Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R.K., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375 (9733): 2215–2222.

² 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; 352 (9131): 854–865.

³ Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329 (14): 977–986.

⁴ Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (24): 2545–2559.

⁵ Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (24): 2560–2572.

⁶ Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (2): 129–139.



IX Национальный диабетологический конгресс с международным участием

в группе интенсивной терапии риск развития микро- и макрососудистых осложнений и исходов, связанных с СД 2 типа, оставался ниже, чем у получавших традиционную терапию. Был сделан вывод о пользе ранней интенсивной сахароснижающей терапии в отношении клинических исходов СД 2 типа⁷.

Целями терапии СД 2 типа являются не только достижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), но и поддержание его в течение длительного времени.

Реализация концепции ранней комбинированной терапии позволяет достигать поставленных целей. Так, в исследовании EDICT у пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа одновременный прием метформина, пиоглитазона и эксенатида (тройной комбинации сахароснижающих препаратов) оказался более эффективной стратегией, чем классический ступенчатый подход. У получавших тройную терапию были более низкими не только уровень HbA1c, но и частота гипогликемий⁸.

Кроме того, ранняя интенсивная терапия СД 2 типа обеспечивает долгосрочные преимущества в отношении контроля факторов сердечно-сосудистого риска. Согласно результатам долгосрочного исследования,

эффективное управление артериальным давлением, уровнем липидов и глюкозы на раннем этапе СД 2 типа снижало риск развития микро- и макрососудистых осложнений. В случае ранней коррекции факторов риска гликемический контроль сохранялся в течение 27 лет, контроль артериального давления – в течение 10 лет, уровня липидов – в течение 18 лет⁹.

Аналогичные результаты получены в исследовании Steno-2. У пациентов с СД 2 типа интенсивная комплексная терапия (сахароснижающая, гиполипидемическая, ранняя антигипертензивная и антитромботическая) уменьшала риск возникновения сердечной недостаточности на 70%, инсульта на 69%¹⁰.

В группе интенсивного терапевтического вмешательства продолжительность жизни пациентов увеличивалась на восемь лет¹¹.

Далее профессор К. Хунти рассмотрел вопрос о терапевтической инертности в диабетологической практике.

Метаанализ результатов 24 исследований с участием 369 251 пациента из 20 стран мира, в котором оценивали достижение целевых показателей HbA1c, артериального давления, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и др., рекомендо-

ванных экспертами Американской диабетической ассоциации, Европейской ассоциации по изучению диабета и Национального института здравоохранения и передового опыта для больных СД 2 типа, показал, что целевой гликемии достигали 42,8% (при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 38,1–47,5%), артериального давления – 29,0% (ДИ 22,9–35,9%), ХС-ЛПНП – 49,2% (ДИ 39,0–59,4%). Анализ данных наглядно продемонстрировал, что, несмотря на разработанные эффективные подходы к лечению СД 2 типа, в клинической практике частота достижения основных целевых показателей не повысилась¹².

Основной причиной такой ситуации считается терапевтическая инертность, или неспособность своевременно начать или усилить терапию.

Согласно данным систематического обзора, среднее время до интенсификации лечения после выявления уровня HbA1c выше целевого составило более одного года (от 0,3 до 7,2 года и более)¹³.

В глобальном проспективном наблюдательном исследовании DISCOVER оценивались схемы лечения и уровни HbA1c на протяжении 36 месяцев у 14 687 пациентов с СД 2 типа из 37 стран, которые начали получать сахароснижающую те-

⁷ 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; 359 (15): 1577–1589.

⁸ Abdul-Ghani M.A., Puckett C., Triplitt C., et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17 (3): 268–275.

⁹ Khunti K., Kosiborod M., Ray K.K. Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease: time to overcome multifactorial therapeutic inertia? *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (6): 1337–1341.

¹⁰ Oellgaard J., Gæde P., Rossing P., et al. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia.* 2018; 61 (8): 1724–1733.

¹¹ Gæde P., Oellgaard J., Carstensen B., et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016; 59 (11): 2298–2307.

¹² Khunti K., Ceriello A., Cos X., De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 137: 137–148.

¹³ Khunti K., Gomes M.B., Pocock S., et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (2): 427–437.



рапию второй линии. По окончании первой и перед началом второй линии сахароснижающей терапии уровень HbA1c составлял от 8,0 до 8,5%. Через шесть месяцев от начала лечения и на протяжении 36 месяцев он снизился, но не достиг оптимальных значений. Был сделан вывод, что отсутствие интенсивной сахароснижающей терапии на раннем этапе ухудшает прогноз у пациентов с СД 2 типа¹⁴.

К последствиям терапевтической инертности также следует отнести развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии, сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышение смертности. Согласно данным ретроспективного исследования, задержка в интенсификации лечения увеличивала риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. При отсрочке интенсификации лечения через пять лет у пациентов с СД 2 типа достоверно повышался риск развития инфаркта миокарда (67%), инсульта (51%), сердечной недостаточности (64%). При этом среди лиц с впервые диагностированным СД 2 типа у 22% имел место неудовлетворительный гликемический контроль в течение двух лет, у 26% он никогда не достигался¹⁵.

По словам профессора К. Хунти, данные эффективности лечения СД 2 типа в клинических исследованиях и повседневной

практике значительно различаются. Спрогнозированный результат в повседневной практике при проведении типичного клинического исследования – снижение уровня HbA1c на 1,04%, в реальной клинической практике – на 0,52%, то есть в два раза меньше.

Разница в эффективности лечения в исследованиях и клинической практике в 75% случаев обусловлена низкой приверженностью лечению, в 25% – исходными характеристиками пациентов¹⁶.

Британские ученые на основании биохимических тестов оценили степень приверженности лечению в реальной клинической практике. В целом 28% пациентов с СД 2 типа не были привержены лечению пероральными сахароснижающими, антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами. Неприверженность лечению была наибольшей для статинов, наименьшей – для пероральных сахароснижающих препаратов. Уровень HbA1c и липидов, соотношение «альбумин/креатинин в моче» были достоверно выше у не приверженных лечению¹⁷.

Данные систематического обзора, включавшего восемь наблюдательных исследований с участием 318 125 пациентов с СД 2 типа, также подтверждают расхождение данных в отношении эффективности лечения в исследованиях и повседневной клинической пра-

ктике. Доля пациентов с низким уровнем приверженности составляла 37,8%. Хорошая приверженность терапии ассоциировалась со снижением относительных рисков на 28% и смертности от всех причин на 10%. Высокая степень приверженности лечению была связана со снижением риска смерти от всех причин и госпитализаций. Таким образом, от приверженности лечению напрямую зависят его эффективность и соответственно прогноз заболевания¹⁸.

На любом этапе лечения необходимо оценивать индивидуальные характеристики пациента и выделять доминирующую клиническую проблему. Модифицировать терапию СД 2 типа необходимо на регулярной основе каждые три – шесть месяцев¹⁹.

Принципы поддержания целевого уровня гликемии и позиционирование различных сахароснижающих препаратов в зависимости от преобладающей клинической проблемы также отражены в российских национальных рекомендациях по лечению СД 2 типа. Если уровень HbA1c достигает целевых значений или превышает индивидуальный целевой менее чем на 1%, можно начать с монотерапии (в отсутствие противопоказаний приоритетным препаратом для большинства пациентов остается метформин). Если исходный уровень HbA1c превышает

¹⁴ Charbonnel B.H., Chen H., Cid-Ruzafa J., et al. Treatment patterns and glycosylated haemoglobin levels over 36 months in individuals with type 2 diabetes initiating second-line glucose-lowering therapy: the global DISCOVER study. *Diabetes Obes. Metab.* 2022.

¹⁵ Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L., et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015; 14: 100.

¹⁶ Carls G.S., Tuttle E., Tan R.-D., et al. Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in real-world use of GLP-1 RA and DPP-4 therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40 (11): 1469–1478.

¹⁷ Patel P., Gupta P., Burns A., et al. Biochemical urine testing of adherence to cardiovascular medications reveals high rates of nonadherence in people attending their annual review for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2019; 42 (6): 1132–1135.

¹⁸ Khunti K., Seidu S., Kunutsor S., Davies M. Association between adherence to pharmacotherapy and outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2017; 40 (11): 1588–1596.

¹⁹ Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018; 41 (12): 2669–2701.

ДИАБЕТОН® МВ60

Гликлазид

Делимые таблетки

ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПАРТНЕР

в достижении цели и в поддержании контроля гликемии¹

► ДО 2 ТАБЛЕТОК В СУТКИ УТРОМ

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



Реклама

1). Zaccardi F et al. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(12):2417-2426. Doi:10.1111/dom.14169.

Краткая справочная информация по безопасности – Диабетон® МВ. МУ-23561-52749-17361(2)

СОСТАВ. Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит: гликлазид – 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** У взрослых: сахарный диабет 2 типа (СД2) 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 СД2 путем интенсивного гликемического контроля. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2-2 таб.), в т.ч. для пациентов старше 65 лет и с почечной недостаточностью легкой и средней степени. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ 60 мг эквивалентна 2 таблеткам гликлазида МВ 30 мг. Расчет на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу 30 мг или 90 мг. У пациентов из группы риска развития гипогликемии рекомендуется начинать с дозы 30 мг. **Камбиорезистентный синдром с другим гипогликемическим средством:** Диабетон® МВ может применяться в сочетании с инсулинами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ*** Гиперчувствительность к гликлазиду или к любому вспомогательным веществам, перечисленным в разделе Перечень противопоказательных веществ, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам; сахарный диабет 1 типа; диабетической кетозидная, диабетическая прекома и кома; почечная недостаточность тяжелой степени или почечная недостаточность тяжелой степени (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); применение макозилла (см. раздел Взаимодействие); беременность и период грудного вскармливания (см. раздел Фертильность, беременность и лактация); возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*** При приеме производных сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях требующая госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы в течение нескольких дней. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, потреблении пищи, бедной углеводами, после продолжительных или энергичных физических нагрузок, у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, при передозировке препарата Диабетон® МВ. Пациенту необходимо различать видность соблюдения диеты, необходимость регулярных физических нагрузок и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые питаются регулярно. Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ.*** 1) Риск гипогликемии. Препараты: омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты; не рекомендуется: фенитоин, этанол; с осторожностью: другие гипогликемические препараты; бета-адреноблокаторы, фукоксизол; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл); блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфаниламиды; хлартромицин и нестероидные противовоспалительные препараты. 2) Риск гипогликемии. Не рекомендуется: хлорпромазин в высоких дозах, глюкокортикостероиды, ретиноиды, салбутамол, тербуталин, препараты зверобой продырявленного. 3) Риск гипогликемии. С осторожностью: фторинолы. С осторожностью: фторинолы. 4) Усиление действия антикоагулянтов (напрямик, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ.*** Беременность; заменить на инсулинотерапию; или заранее, или сразу после выявления беременности. **Лактация:** противопоказан. **Фертильность.*** **УПРАВЛЕНИЕ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.*** Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии, особенно в начале терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.*** Гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор. **Риск:** кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макулопапулезная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и мультиформная буллезная сыпь) и в исключительных случаях лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). Гематологические нарушения (лимфит, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз), повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с развитием холестаза и желтухи) и гепатит, в отдельных случаях приводящие к жизнеугрожающему нарушению функции печени. **ПЕРЕДОЗИРОВАНИЕ.*** В случае гипогликемической комы внутривенно вводят раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ.*** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ СВОЙСТВО.** Диабетон® МВ – производное сульфонилмочевины, снижает концентрацию глюкозы крови, стимулирует секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса, восстанавливая ранний тип секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливая вторую фазу секреции инсулина. Гемоваскулярные эффекты. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 16 или 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в ламку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости). **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ.*** «Фабрикатри Сервье Индустри», Франция. ООО «СЕРВЬ РУС», Россия. АО «Сервье», 125196 г. Москва, ул. Лосев, дом 7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов.





индивидуальный целевой на 1,0–2,5%, в качестве стартового лечения следует рассмотреть комбинацию двух сахароснижающих препаратов. При использовании комбинированной терапии необходимо учитывать рекомендации о персонализации выбора препарата, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и гипогликемии. В последние годы проведены исследования по оценке влияния поддержания компенсации гликемии и предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний на риск возникновения основных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа. В частности, установлены ограничения кардиоцентричного подхода. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 должны быть включены в терапевтический план пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом особое внимание следует уделять улучшению гликемического контроля. При снижении уровня HbA1c на 0,9% можно ожидать уменьшения относительных рисков основных сердечно-сосудистых событий на 33%²⁰. Наиболее часто применяемыми в клинической практике препаратами второй линии являются производные сульфонилмочевины (ПСМ) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4²¹. В исследовании ADVANCE продемонстрировано сохранение эффективности в отношении снижения уровня HbA1c при ис-

пользовании ПСМ гликлазида модифицируемого высвобождения (МВ). В части исследования с оценкой сахароснижающей терапии пациенты, включенные в группу интенсивного гликемического контроля, в качестве основного препарата получали гликлазид МВ (Диабетон МВ). В течение трех лет на фоне терапии уровень HbA1c снизился с 7,3 до 6,5%. На протяжении пяти лет он оставался в пределах 6,5% и менее. Результаты исследования ADVANCE также свидетельствуют о низком риске сахароснижающей терапии гликлазидом МВ⁵.

В ряде исследований доказано благоприятное влияние гликлазида на сердечно-сосудистый риск. Согласно данным систематического обзора и сетевого метаанализа, среди ПСМ гликлазид характеризуется наименьшим риском развития сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных²².

В 2019 г. опубликованы данные крупного метаанализа, включавшего 229 рандомизированных клинических исследований. Исследователи сравнивали 24 сахароснижающих препарата в отношении показателей гликемии, динамики массы тела и частоты гипогликемий у 121 914 пациентов с СД 2 типа. Гликлазид продемонстрировал мощный сахароснижающий эффект по сравнению с другими классами сахароснижающих препаратов и характеризовался меньшим риском развития гипогликемий по сравнению с другими ПСМ²³.

Результаты исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики, подтверждают большую эффективность гликлазида МВ у больных СД 2 типа по сравнению с ситаглиптином. При сопоставимости исходных характеристик (индекс массы тела, средняя длительность диабета, уровень HbA1c, возраст, пол и т.д.) у пациентов группы гликлазида МВ вероятность достижения уровня HbA1c менее 7% была выше на 35%. Кроме того, этот эффект сохранялся и после 12 месяцев лечения.

Важным преимуществом гликлазида перед другими представителями ПСМ является нейтральное влияние на массу тела⁵. Подводя итог, профессор К. Хунти еще раз подчеркнул, что СД 2 типа характеризуется прогрессирующим течением. Ранние профилактические вмешательства и жесткий контроль гликемии и факторов риска связаны с более длительным положительным эффектом. При выборе сахароснижающей терапии следует принимать во внимание как глюко-, так и кардиоцентричный подход. На сегодняшний день важным условием ведения пациентов с СД 2 типа является индивидуальный и многофакторный подход. «Более раннее и адекватное терапевтическое вмешательство способно значительно повысить шансы пациента с СД 2 типа на достижение целей лечения, а также снизить риск развития микро- и макрососудистых осложнений», – отметил в заключение докладчик. 🌐

²⁰ Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G., et al. Glycemic control, preexisting cardiovascular disease, and risk of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials and intensive glucose control trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8 (12): e012356.

²¹ Khunti K., Godec T.R., Medina J., et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: retrospective data for 10 256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (2): 389–399.

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; 3 (1): 43–51.

²³ Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V., et al. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 105 (5): 1213–1223.

18–19
НОЯБРЯ
2022



МЕДИЦИНА ДЛЯ БУДУЩЕГО: ОТ ПЛАНИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ К РОДАМ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ

О ВНЕДРЕНИИ
СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
В РЕПРОДУКТИВНУЮ МЕДИЦИНУ

Реклама

КООРДИНАТОР
КОНФЕРЕНЦИИ:

Ямщикова Алина

learn@spbmedika.ru

+7 (812) 775-03-41, добавочный 1057



МЕДИКА
МЕДИЦИНСКИЙ
ХОЛДИНГ



ФГБНУ "НИИ АГиР
им. Д.О. Отта"



Актуальные вопросы диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа и его осложнений

С каждым годом увеличивается число страдающих сахарным диабетом (СД). Хроническая гипергликемия приводит к поражению органов и систем и, как следствие, ранней инвалидизации и смерти пациентов с СД.

В рамках сателлитного симпозиума компании «Берлин-Хеми/А. Менарини», состоявшегося 6 октября 2022 г. в Ростове-на-Дону, ведущие отечественные эксперты в области эндокринологии рассмотрели актуальные вопросы диагностики и лечения СД 2 типа и его осложнений, в частности преимущество комбинаций препаратов, воздействующих на разные механизмы развития патологии.

Поражение нервной системы при сахарном диабете как междисциплинарная проблема

Как отметил к.м.н., доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Алексей Вадимович ЗИЛОВ, сахарный диабет (СД) 2 типа является одной из самых частых причин поражения периферической нервной системы.

Диабетическая нейропатия – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД¹. В настоящее время выделяют такие виды диабетической нейропатии, как дистальная нейропатия, мононейропатия, автономная

нейропатия, радикулопатия или полирадикулопатия.

Наиболее распространенной диабетической нейропатией считается дистальная нейропатия, или периферическая сенсомоторная, при которой поражаются нервные волокна конечностей по типу «носки и перчатки».

Актуальность проблемы СД обусловлена значительной его распространенностью и высоким риском инвалидизации и смерти больных вследствие развившихся осложнений. Так, согласно данным эпидемиологических исследований, в России зарегистрировано около 4 млн пациентов с СД. Кроме того, у 3,5 млн заболевание еще не диагностировано. У трети пациентов с СД могут иметь место различные варианты поражения нервной системы.

При длительном течении СД распространенность диабетической полинейропатии может достигать 60%. Диабетическая нейропатия в свою очередь существенно повышает риск ампутации нижних конечностей^{2,3}.

У 10–13% пациентов клинические проявления нейропатии отмечаются уже на начальных стадиях нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе)⁴.

В ряде российских исследований оценены распространенность, факторы риска развития и выраженность полинейропатии у больных СД 1 типа. При СД 1 типа высока частота субклинической нейропатии – 45,8%. Манифестная нейропатия отмечается в 22,5% случаев. Основопологающим фактором риска развития и тяжести диабетической полинейропатии является длительность нарушения

¹ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2020.

² Береговский В.Б., Храмылин В.Н., Демидова И.Ю. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015; 9 (1): 60–68.

³ Аметов А.С., Черникова Н.А. Современные аспекты лечения диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом. Медицинский совет. 2016; 8: 54–57.

⁴ Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diabetes Care. 2008; 31 (3): 464–469.



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

углеводного обмена. У больных СД 1 типа с риском развития диабетической полинейропатии коррелируют ретинопатия, повышенный уровень холестерина, триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности, курение. Изучены также распространенность, особенности диагностики и лечения автономной диабетической нейропатии, в частности гастроинтестинальной⁵. Показано, что основными клиническими проявлениями моторно-эвакуаторной дисфункции желудка являются жжение в эпигастрии, тошнота/рвота и отрыжка. Прогрессирование гастроинтестинальной формы автономной нейропатии у пациентов с СД 1 типа приводит к замедлению всасывания пищи, снижению эффективности инсулинотерапии и повышению риска развития гипогликемии. При этом применение у пациентов с СД 1 типа препаратов с прокинетиическим действием сопровождается улучшением клинической симптоматики.

При СД 2 типа длительность СД также является главным фактором риска развития диабетической полинейропатии. Дополнительными факторами риска считаются артериальная гипертензия, ретинопатия и нефропатия. Динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) за короткий период времени или текущее значение глюкозы не влияют на выраженность диабетической нейропатии⁶.

Скрининг диабетической периферической нейропатии проводится у всех пациентов с СД 1 типа через пять лет от дебюта заболевания, у пациентов с СД 2 типа – в момент установления диагноза.

При диагностике диабетической нейропатии прежде всего оценивают жалобы и клинические при-

знаки поражения периферических нервов. Так, характерными считаются жалобы на боль в стопах различной интенсивности в покое, чаще в ночные и вечерние часы, парестезии, зябкость стоп, судороги в мышцах голени и стоп. Осмотр позволяет выявить сухость кожи, атрофию мышц, характерную деформацию пальцев (молоткообразная деформация). Для оценки периферической чувствительности используют различные методики, такие как градуированный камертон на медиальной поверхности головки первой плюсневой кости, касание теплым/холодным предметом (ТипТерм), покалывание неврологической иглой, касание монофиламентом подошвенной поверхности стопы, пассивное сгибание в суставах пальцев стопы, определение сухожильных рефлексов с помощью неврологического молоточка.

В качестве дополнительного метода диагностики показана электронейромиография. На сегодняшний день электронейромиография используется для выявления атипичных клинических случаев.

По словам А.В. Зилова, для оценки выраженности симптомов нейропатии у пациентов с СД в клинической практике используются опросники, в частности MNSI (Michigan Neuropath Screening Instrument). Для верификации болевой диабетической нейропатии применяется DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions).

Применяются также методы морфологического исследования, в частности биопсия кожи.

На сегодняшний день для выявления поражения тонких волокон вместо стандартной биопсии все чаще используют конфокальную микроскопию, которая позволяет выявить не только клинические,

но и субклинические формы диабетической нейропатии.

Базовые механизмы развития осложнений СД – хроническая гипергликемия и оксидативный стресс. Таким образом, диабетическая нейропатия является следствием структурно-функциональных изменений и метаболического дисбаланса в периферических нервах.

Однако интенсивный контроль гликемии не может полностью предотвратить развитие микрососудистых осложнений, особенно при СД 2 типа. Точками приложения патогенетической терапии и профилактики развития диабетической нейропатии являются:

- торможение полиолового пути метаболизма глюкозы и уменьшение накопления токсичного сорбитола и фруктозы в шванновских клетках миелиновой оболочки аксонов (ингибиторы альдозоредуктазы);
- замещение эссенциальных жирных кислот (гамма-линолевая кислота);
- снижение оксидативного стресса (альфа-липовая кислота (АЛК), витамин E);
- блокада протеинкиназы C (рубоксистерин);
- регенерация нейронов (факторы роста нервов);
- улучшение эндоневрального кровотока (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента);
- торможение образования токсичных продуктов гликирования (АЛК, пимагедин, бенфотамин).

Итак, патогенетическими эффектами в отношении диабетической нейропатии обладают препараты разных классов. Однако в настоящее время только АЛК является патогенетически обоснованным средством терапии диабетической полинейропатии. Она обладает комплексным действием, охваты-

⁵ Буденная И.Ю. Диагностика и лечение нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с другими формами диабетической автономной нейропатии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.

⁶ Фокина А.С. Влияние контроля углеводного обмена на течение нейропатии и состояние микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дис. ... канд. мед. наук. М., 2022.



вая большинство перечисленных выше путей патогенеза диабетической полинейропатии.

В большом количестве клинических испытаний подтверждены высокая эффективность и безопасность АЛК при диабетической полинейропатии. Кроме того, в рекомендациях экспертов Международной диабетической федерации 2017 г. АЛК указана как средство для профилактики развития синдрома диабетической стопы.

Эффект АЛК обусловлен ее антиоксидантным действием. Установлено, что АЛК является мощным перехватчиком свободных радикалов, улучшает кровоснабжение нерва, оказывает нейропротективное и нейротрофическое воздействие, подавляет активацию факторов воспаления. При этом АЛК обладает как прямой, так и непрямой антиоксидантной активностью⁷.

Антиоксидантный эффект АЛК позволяет уменьшить клинические проявления поражения периферических нервов у пациентов с ранними формами диабетической нейропатии, а на субклинических стадиях – задержать прогрессирование заболевания.

АЛК обладает не только антиоксидантным потенциалом, но и способностью восстанавливать энергетический обмен нейронов, что делает ее патогенетически значимым препаратом в лечении диабетической нейропатии.

Как было отмечено ранее, эффективность и патогенетическое действие АЛК доказаны в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Так, в исследовании эффективности АЛК у больных СД 2 типа с манифестной диабетической полинейропатией было выделено две группы: первая – с HbA1c

АЛК является мощным перехватчиком свободных радикалов, улучшает кровоснабжение нерва, оказывает нейропротективное и нейротрофическое воздействие, подавляет активацию факторов воспаления. Обладает как прямой, так и непрямой антиоксидантной активностью. Антиоксидантный эффект АЛК позволяет уменьшить клинические проявления поражения периферических нервов у пациентов с ранними формами диабетической нейропатии, а на субклинических стадиях – задержать прогрессирование заболевания

менее 7%, вторая – с HbA1c 7% и более. Пациенты обеих групп получали АЛК в течение четырех месяцев. АЛК была эффективна в обеих группах. Однако эффективность была статистически более выраженной в группе хорошего контроля гликемии.

Инфузионная терапия АЛК (препаратом Берлитион, компания «Берлин-Хеми/А. Менарини») приводит к значительному снижению выраженности позитивных (боль, жжение, парестезии) и негативных (онемение, гипостезия) симптомов диабетической полинейропатии. Согласно данным исследований, у 95,5% пациентов имели место достоверное снижение симптомов диабетической полинейропатии, улучшение вибрационной чувствительности.

Как отметил докладчик, более чем за два десятилетия использования АЛК в России произошли определенные изменения в подходах к ее назначению. Ранее АЛК назначалась в виде внутривенного капельного курса в течение 20–21 дня. Далее больные переводились на пероральный прием препарата (капсулы) до трех месяцев с дальнейшим перерывом. Предполагалось использовать препарат девять месяцев в году с месячным перерывом.

На сегодняшний день наблюдается тенденция к уменьшению длительности курсов внутривенных инъекций АЛК, тогда как в исследованиях достоверно доказано, что более длительный внутривенный капельный курс (до 20 дней) эффективнее короткого (10 дней) в отношении уменьшения выраженности симптомов диабетической полинейропатии.

В ходе многоцентрового рандомизированного исследования NATHAN было показано, что пероральный прием АЛК в дозе 600 мг/сут в течение четырех лет предупреждал прогрессирование диабетической полинейропатии и развитие синдрома диабетической стопы⁸.

При сосудистых осложнениях СД следует начинать терапию с внутривенных инфузий препарата, далее переходить на пероральную форму. Рекомендуемая схема лечения: внутривенное капельное введение раствора АЛК в дозе 600 мг/сут в течение двух-трех недель с последующим приемом 600 мг/сут перорально в течение двух – четырех месяцев.

Докладчик отметил, что на фоне СД может развиваться диффузное дегенеративное поражение головного мозга – диабетическая энцефалопатия. Одним из препаратов, оказывающих воздействие сразу на несколько звеньев патогенеза

⁷ Соловьева Э.Ю., Джутова Э.Д., Тютюмова Е.А. Современные подходы к антиоксидантной терапии диабетической нейропатии в амбулаторной практике. Эффективная фармакотерапия. 2016; 25: 38–46.

⁸ Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. Diabetes Care. 2011; 34 (9): 2054–2060.



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

диабетической энцефалопатии, является дипиридамолом (препарат Курантил, компания «Берлин-Хеми/А. Менарини»). Он вызывает обратное развитие периферической ишемии, уменьшает оксидативный стресс, улучшает микроциркуляцию, стимулирует ангиогенез и коллатеральное кровообращение, а также улучшает кровотоки в периферических артериях, увеличивает образование и биодоступность оксида азота в тканях.

Под влиянием дипиридамола у пациентов с диабетической энцефалопатией улучшаются когнитивные функции, концентрация внимания, память, повышается качество жизни.

В заключение А.В. Зилов отметил, что для эффективной профилактики и лечения осложнений у пациентов с СД необходимым условием является достижение целевых значений гликемического конт-

роля. Следует помнить, что именно врачу-эндокринологу отводится ведущее место в диагностике диабетической нейропатии и определении группы риска. Своевременная диагностика, профилактика и раннее начало патогенетической терапии осложнений СД, таких как диабетическая нейропатия и энцефалопатия, позволяют предотвратить инвалидизацию и улучшить прогноз пациентов.

Роль ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в управлении сахарным диабетом 2 типа с позиции патогенеза

Продолжила симпозиум к.м.н., доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья семьи Ростовского государственного медицинского университета Залина Руслановна ГУСОВА. Она отметила, что СД по-прежнему остается вызовом современной медицине.

На сегодняшний день наблюдаются изменения в методиках лечения СД и понимания глубинных процессов, определяющих его патогенез.

Несмотря на широкий перечень препаратов для коррекции гликемии при СД 2 типа, у большой группы пациентов контроль гликемии неудовлетворительный. Во многом это обусловлено спецификой течения заболевания и клинической инертностью специалистов.

Учитывая прогрессирующий характер течения СД 2 типа, необходимо своевременно интенсифицировать терапию, назначая эффективные комбинации сахароснижающих препаратов.

В патогенезе СД 2 типа наряду с гипергликемией важную роль играют такие механизмы, как нарушение функции бета-клеток поджелудочной железы в секретиции инсулина, уменьшение их массы, снижение инкретинового эффекта, дефект альфа-клеток, инсулинорезистентность. Следовательно, все они являются

потенциальными мишенями для фармакологического вмешательства.

Метформин – препарат, улучшающий чувствительность тканей к инсулину. В клинической практике метформин остается препаратом первой линии на старте лечения СД 2 типа. Однако у значительной части пациентов монотерапия метформином не позволяет добиться и длительно поддерживать целевые показатели углеводного обмена.

В связи с этим встает вопрос: препарат какой группы нужно добавить к метформину для повышения эффективности терапии СД 2 типа – ингибитор дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) или натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2)?

По словам З.Р. Гусовой, предпочтение следует отдать ингибиторам ДПП-4, поскольку они обладают инкретиновой активностью, глюкозозависимым эффектом. Кроме того, низкий риск гипогликемий при их применении, отсутствие негативного влияния на артериальное давление и потенциальная способность положительно влиять на функцию бета-клеток позволяют рассматривать их в качестве компонента комбинированной терапии СД 2 типа.

Преимуществами ингибиторов ДПП-4 перед препаратами других классов также являются ней-

тральное влияние на массу тела и отсутствие неблагоприятного эффекта на сердечно-сосудистые исходы.

Инкретиннаправленная терапия воздействует на большинство звеньев патогенеза СД 2 типа.

Исследования последних лет продемонстрировали положительное влияние ингибиторов ДПП-4 на функцию почек, что обусловлено как гликемическими, так и внегликемическими эффектами.

Метаанализ исследований эффективности ингибиторов ДПП-4 у пациентов с терминальной хронической болезнью почек показал, что на фоне приема ингибитора ДПП-4 снижался риск смерти от любых причин на 57%, ишемического инсульта – на 23%, сердечно-сосудистых событий – на 24%. При этом риск развития инфаркта миокарда, госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности и гипогликемии значимо не изменился.

В ряде исследовательских работ получены данные о потенциальном влиянии ингибиторов ДПП-4 на сердечно-сосудистую систему. Установлено, что ингибиторы ДПП-4 за счет воздействия на механизмы апоптоза, воспаления, атерогенеза оказывают кардиопротективный эффект, снижая сердечно-сосудистый риск, осуществляя защиту миокарда от ишемии и артериальную вазодилатацию.

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы ДПП-4 способны обеспечить дополнительные



сердечно-сосудистые эффекты, замедляя прогрессирование атеросклероза.

Ситаглиптин (препарат Кселевия, компания «Берлин-Хеми/А. Менарини») – наиболее часто назначаемый препарат из группы ингибиторов ДПП-4. Ситаглиптин влияет на содержание активных форм инкретинов, инсулина, снижает уровень глюкозагона и постпрандиальной глюкозы.

Важно, что ситаглиптин обеспечивает достижение целей гликемического контроля без осложнений и побочных эффектов, в частности не вызывает развития гипогликемии и прибавку массу тела. Благоприятный профиль безопасности ситаглиптина позволяет применять его у пожилых и пациентов с нарушением функции печени и почек.

Возраст пациентов не оказывает клинически значимого воздействия на фармакокинетические параметры ситаглиптина. По сравнению с молодыми пациентами у пожилых концентрация ситаглиптина выше на 19%.

Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста больного не требуется.

Масштабное исследование TECOS по оценке сердечно-сосудистых исходов ситаглиптина продемонстрировало высокий профиль его сердечно-сосудистой безопасности. Показано отсутствие статистически достоверных различий по частоте достижения комбинированных сердечно-сосудистых событий (смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, нестабильной стенокардии, требующей госпитализации) по сравнению с традиционным лечением, а также отсутствие увеличения числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у получавших ситаглиптин по сравнению с получавшими плацебо.

Метаанализ исследований эффективности ингибиторов ДПП-4 у пациентов с терминальной хронической болезнью почек показал, что на фоне их приема снижался риск смерти от любых причин на 57%, ишемического инсульта – на 23%, сердечно-сосудистых событий – на 24%. При этом риск развития инфаркта миокарда, госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности и гипогликемии значимо не изменился

Кроме того, терапия ситаглиптином не увеличивала риск сердечно-сосудистых событий или снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации у пациентов с установленным сердечно-сосудистым и почечным заболеванием.

Полученные в ходе многолетнего наблюдения данные подтверждают профиль сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина у больных СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском⁹.

Таким образом, спектр показаний к применению ситаглиптина широк и включает пациентов с сахарным диабетом, лиц с различной степенью нарушения функции почек, в том числе с терминальной стадией хронической болезни почек.

По словам докладчика, к исследованным негликемическим эффектам ситаглиптина можно отнести способность снижать систолическое артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией и СД 2 типа, при этом независимо от снижения массы тела и улучшения качества гликемического контроля.

Одним из важных преимуществ ситаглиптина (препарата Кселевия) является удобство применения, что значительно повышает приверженность пациентов лечению.

Рекомендуемая доза препарата составляет 100 мг/сут независимо от приема пищи.

Современная сахароснижающая терапия должна быть комбинированной.

На сегодняшний день доказана эффективность комбинации метформина с ингибиторами ДПП-4.

В клинической практике широко применяется фиксированная комбинация метформина и ситаглиптина (препарат Янумет, компания «Берлин-Хеми/А. Менарини») с доказанной высокой сахароснижающей активностью и низким риском гипогликемий и побочных эффектов.

Препарат Янумет обеспечивает уникальное глюкозозависимое действие у пациентов с СД 2 типа, в том числе пожилого возраста, и сопутствующими заболеваниями.

Доказанная эффективность и безопасность фиксированной комбинации «метформин + ситаглиптин» позволяют рекомендовать Янумет в качестве препарата выбора при инициации терапии, а также на всех этапах интенсификации лечения СД 2 типа.

Подводя итог, З.Р. Гусова подчеркнула необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с СД 2 типа. Важными требованиями при выборе препарата являются широкое патогенетическое действие, длительный гликемический эффект и подтвержденная безопасность, в том числе в отношении сердечно-сосудистой системы. ☺

⁹ Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (3): 232–242.

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии*^{1,2}
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



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



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

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** Берлитион® 300 и Берлитион® 600 (концентрат для приготовления раствора для инфузий) назначают внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг. Перед применением содержимое ампул (24 мл препарата) разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться в течение около 6 ч. Курс лечения составляет 2-4 недели. Берлитион® 300 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) принимают внутрь, по 600 мг (соответствует 2 таблеткам препарата) 1 раз в сутки. Препарат принимают натощак, за 30 минут до завтрака, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и возможность его повторения определяется врачом. **Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, изжога, рвота, боль в животе, диарея. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: экзема. Со стороны обмена веществ: развитие гипогликемии (в связи с улучшением утилизации глюкозы), симптомы которой включают головокружение, спутанность сознания, повышенное потоотделение, головную боль, расстройства зрения. Со стороны иммунной системы: аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница; системные аллергические реакции (вплоть до развития анафилактического шока)); аутоиммунный инсулиновый синдром у пациентов с сахарным диабетом, который характеризуется частыми гипогликемиями в условиях наличия аутоантител к инсулину. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25С, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Литература:

1. Инструкции по применению препаратов Берлитион® 300 П N011433/01-220422, препарата Берлитион® 300 П N011434/01-180222, препарата Берлитион® 600 ЛП-001615-180322.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114-121.

* для в/в формы введения

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению препаратов Берлитион® 300 П N011433/01-220422, препарата Берлитион® 600 ЛП-001615-180322.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>.

RU-BER-05-2022-v1-print Одобрено: сентябрь 2022





L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия



В разных дозах без лактозы!*



Краткая информация по медицинскому применению препаратов L-тироксин 50/75/100/125/150 Берлин-Хеми. Показания к применению: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния антиреидными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому из компонентов препарата; нелеченный тиреотоксикоз; нелеченная недостаточность надпочечников; нелеченная гипофизарная недостаточность; применение в период беременности в комбинации с антиреидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. **Способ применения и дозы.** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, клинического состояния пациента и данных лабораторного обследования. Суточную дозу левотироксина натрия принимают внутрь утром натощак, по крайней мере, за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. Таблетку можно делить на две равные части. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяют в суточной дозе 1.6-1.8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0.9 мкг на 1 кг массы тела. Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу левотироксина натрия дают в один прием за 30 минут до первого кормления. Таблетку растворяют в воде (10-15 мл) до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата и дают запивать дополнительно небольшим количеством жидкости (5-10 мл). У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз – с 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени – на 12,5 мкг/сут каждые 2 недели и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе левотироксин натрия применяют в комплексной терапии с антиреидными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. **Побочное действие.** При правильном применении левотироксина натрия под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту.

* Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов
L-тироксин 50 Берлин-Хеми П N008963-210421,
L-тироксин 75 Берлин-Хеми ЛСР-001294/08-220421,
L-тироксин 100 Берлин-Хеми П N008964-220421,
L-тироксин 125 Берлин-Хеми ЛСР-001807/08-210421,
L-тироксин 150 Берлин-Хеми ЛСР-001484/08-220421.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини"
123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ "Башня на Набережной", блок Б,
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>
Информация для специалистов здравоохранения.

RU-LTh-08-2021-v1-print. Одобрено июль 2021

Реклама