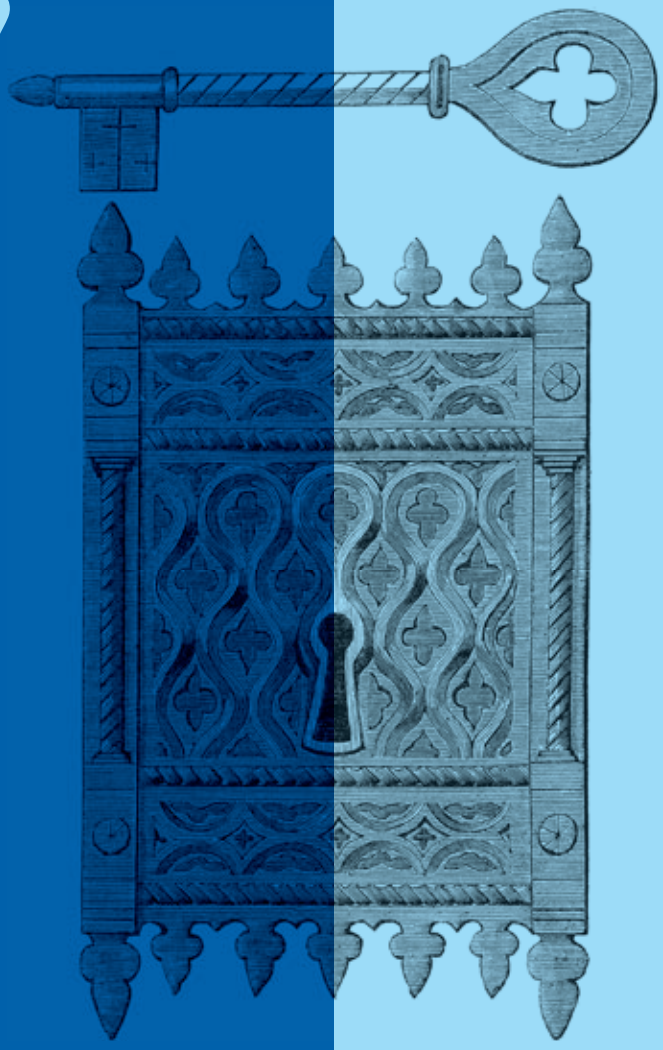
ISSN 2307-3586

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 22 ТОМ 15 2019



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №3

Титрация базального инсулина: как достичь баланса эффективности и безопасности лечения 26

Возможности заместительной терапии гипотиреоза 46

Роль ингибиторов ДПП-4 в управлении сахарным диабетом 2 типа с позиций патогенеза 72

umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия

50

125

150

100

75

СОВРЕМЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА

БЕЗ ЛАКТОЗЫ*

В разных дозах без лактозы!*

RU-LTH-02-2018 Одобрено 16.04.2018

Краткая информация по медицинскому применению препаратов L-тироксин 50/75/100/125/150 Берлин-Хеми. МНН: левотироксин натрия. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания:** гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественых новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния тиреостатиками (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; нелеченный гипертиреоз; острый инфаркт миокарда, острый миокардит; острый панкардит; нелеченная недостаточность надпочечников, нелеченная гипофункция передней доли гипофиза; одновременное применение с антитиреоидными препаратами в период беременности. **С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы:** ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии, при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы) ; женщинам, находящимся в постменопаузе, имеющим гипотиреоз и повышенный риск развития остеопороза; при функциональной автономии щитовидной железы. **Способ применения и дозы.** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний , данных лабораторных исследований и клинического состояния пациента. L-Тироксин Берлин-Хеми в суточной дозе принимают внутрь утром натощак, по крайней мере, за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний L-Тироксин Берлин-Хеми назначают в суточной дозе 1,6–1,8 мкг/кг массы тела; у больных старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями — начальная суточная доза составляет 25 мкг в день, в дальнейшем дозу препарата увеличивают на 25 мкг каждые 2-4 недели под контролем ТТГ и клинической симптоматики. **Побочное действие.** При правильном применении под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. При повышенной чувствительности к препарату могут наблюдаться аллергические реакции. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

** Инструкции по медицинскому применению препарата L-Тироксин 50 Берлин-Хеми №ПN008963-180618; L-Тироксин 75 Берлин-Хеми №ЛСР-001294/08-290518; L-Тироксин 100 Берлин-Хеми-№ПN008964-290518; L-Тироксин 125 Берлин-Хеми №ЛСР-001807/08-290518; L-Тироксин 150 Берлин-Хеми № ЛСР-001484/08-290518. Информация для специалистов Здравоохранения.*

Реклама

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

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

ВОЗВРАЩАЯ КРАСКИ ЖИЗНИ*, 1, 2

Для терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа:

Янумет Лонг
(ситаглиптин + метформин с пролонгированным высвобождением, MSD)

1 раз в день **Янувия®**
(ситаглиптин, MSD)

Янумет®
(ситаглиптин + метформин, MSD)

- Контроль уровня HbA1c на долгосрочной основе**, 3
- Благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности, в т. ч. в отношении риска госпитализаций по причине сердечной недостаточности ***, 4
- **Янумет Лонг – прием 1 раз в сутки, что может обеспечить более высокую приверженность терапии** [5, 6]

Реклама

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЯНУМЕТ® ЛОНГ (МЕТФОРМИН+СИТАГЛИПТИН)

Противопоказания: известная повышенная чувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из компонентов препарата Янумет® Лонг. Заболевание почек или снижение функции почек (при концентрации креатинина сыворотки ≥1,5 мг/дл и ≥1,4 мг/дл у мужчин и женщин соответственно или снижении клиренса креатинина (<60 мл/мин), в том числе вследствие сердечно-сосудистого коллапса (шока), острого инфаркта миокарда или септицемии. Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжёлые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания), применение менее чем за 48 часов до и в течение 48 часов после проведения рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ. Острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз (с комой или без нее). Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда). Печеночная недостаточность, нарушение функции печени. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Беременность, период грудного вскармливания. Препарат Янумет® Лонг не рекомендуется пациентам в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности. Сахарный диабет 1 типа. **Меры предосторожности/особые указания.** *Мониторинг функции почек:* учитывая возрастное снижение функции почек, у пожилых пациентов для достижения адекватного гликемического контроля следует применять минимальную дозу препарата Янумет® Лонг. У пожилых пациентов, особенно в возрасте старше 80 лет, проводят регулярный мониторинг функции почек. Янумет® Лонг не следует назначать пациентам с концентрацией креатинина в сыворотке крови выше верхней возрастной границы нормы. *Панкреатит:* в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Янумет® Лонг и других потенциально опасных лекарственных препаратов. *Ситаглиптин. Развитие гипогликемии при одновременном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином:* как и в случае приема других гипогликемических средств, гипогликемия наблюдалась при одновременном применении ситаглиптина и метформина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины. Для снижения риска развития гипогликемии, индуцированной приемом производных сульфонилмочевины или инсулина, возможно снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина. *Реакции гиперчувствительности:* в ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина, входящего в состав препарата Янумет® Лонг, были получены сообщения о серьезных реакциях гиперчувствительности. Данные реакции включали анафилаксию, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса–Джонсона. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, следует прекратить прием препарата Янумет® Лонг, оценить другие возможные причины развития нежелательной реакции и назначить другую гипогликемическую терапию. *Метформин. Лактоацидоз:* редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся вследствие накопления метформина во время лечения препаратом Янумет® Лонг, и в случае его возникновения летальность достигает приблизительно 50%. Развитие лактоацидоза может также происходить на фоне некоторых соматических заболеваний, в частности, сахарного диабета или любого другого патологического состояния, сопровождающегося выраженной гипоперфузией и гипоксемией тканей и органов. Для лактоацидоза характерны повышенная концентрация лактата в плазме крови (>5 ммоль/л), пониженное значение pH крови, электролитные нарушения с нарастанием анионного интервала, увеличение соотношения лактат/пируват. Это состояние, требующее оказания неотложной помощи в условиях медицинского учреждения. Лечение метформином следует немедленно прекратить и безотлагательно провести необходимые мероприятия поддерживающей терапии. Поскольку метформин диализируется со скоростью до 170 мл/мин в условиях хорошей гемодинамики, для быстрой коррекции ацидоза и выведения накопившегося метформина рекомендуется немедленное проведение гемодиализа. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** *Беременность:* препарат Янумет® Лонг, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности. *Грудное вскармливание:* поскольку нет данных о проникновении ситаглиптина в грудное молоко, препарат Янумет® Лонг не следует назначать в период грудного вскармливания. **Наиболее часто встречающиеся/клинически значимые нежелательные явления.** В плацебо-контролируемых исследованиях комбинированное лечение ситаглиптином и метформином в целом хорошо переносилось пациентами с сахарным диабетом 2 типа. В целом частота побочных реакций на фоне комбинированной терапии ситаглиптином и метформином была сравнимой с частотой при приеме метформина в комбинации с плацебо. Среди наиболее частых побочных эффектов встречались диарея, тошнота, диспепсия, метеоризм, рвота, головная боль, гипогликемия, боль в животе, астения. У пациентов не наблюдалось нежелательных реакций, обусловленных приемом ситаглиптина, частота которых составила ≥1%. Нежелательными реакциями (независимо от причинно-следственной связи), наблюдавшимися с частотой >5% у пациентов в группе терапии метформином с пролонгированным высвобождением и чаще, чем в группе плацебо, являются диарея и тошнота/рвота.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЯНУМЕТ® (МЕТФОРМИН+СИТАГЛИПТИН)

Противопоказания: известная повышенная чувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из компонентов препарата Янумет; сахарный диабет 1 типа; заболевание почек или снижение функции почек (при концентрации креатинина сыворотки ≥1,5 мг/дл и ≥1,4 мг/дл у мужчин и женщин соответственно или снижении клиренса креатинина (<60 мл/мин), в том числе вследствие сердечно-сосудистого коллапса (шока), острого инфаркта миокарда или септицемии; острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжёлые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания); острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз (с комой или без); клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; беременность, период грудного вскармливания; лактоацидоз (в т. ч. и в анамнезе); применение менее чем за 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут), детский возраст до 18 лет. **Меры предосторожности/особые указания.** *Почечная недостаточность:* учитывая возрастное снижение функции почек, у пожилых пациентов следует стремиться к достижению адекватного гликемического контроля на минимальной дозе препарата Янумет. У пожилых пациентов, особенно в возрасте старше 80 лет, проводят регулярный мониторинг функции почек. Янумет не должен назначаться пациентам с концентрацией креатинина в сыворотке крови выше верхней возрастной границы нормы. *Панкреатит:* в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Янумет и других потенциально опасных лекарственных препаратов. *Развитие гипогликемии при одновременном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином:* как и в случае приема других гипогликемических средств, гипогликемия наблюдалась при одновременном применении ситаглиптина и метформина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины. Для снижения риска развития сульфонил-индуцированной или инсулин-индуцированной гипогликемии дозу производного сульфонилмочевины или инсулина необходимо снизить. *Реакции гиперчувствительности:* ходе пострегистрационного мониторинга применения препарата Янумет или ситаглиптина были выявлены анафилаксия, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса–Джонсона. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Янумет, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить другую гипогликемическую терапию. *Буллезный пемфигоид:* у пациентов, принимавших ДПП-4 ингибиторы, сообщались пострегистрационные случаи возникновения буллезного пемфигоида, требующего госпитализации. Следует проинформировать пациентов о необходимости сообщать о развитии волдырей или изъязвлений в ходе лечения препаратом Янумет. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Янумет и обратиться к дерматологу для диагностики и соответствующего лечения *Лактоацидоз:* редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся вследствие накопления метформина во время лечения препаратом Янумет. Летальность при лактоацидозе достигает приблизительно 50%. Развитие лактоацидоза может также происходить на фоне некоторых соматических заболеваний, в частности, сахарного диабета или любого другого патологического состояния, сопровождающегося выраженной гипоперфузией и гипоксемией тканей и органов. Для лактоацидоза характерны повышенная концентрация лактата в плазме крови (>5 ммоль/л), пониженное значение pH крови, электролитные нарушения с нарастанием анионного интервала, увеличение соотношения лактат/пируват. Это состояние, требует оказания неотложной помощи в условиях медицинского учреждения. Лечение метформином отменяют и безотлагательно проводят необходимые мероприятия поддерживающей терапии. Поскольку метформин диализируется со скоростью до 170 мл/мин в условиях хорошей гемодинамики, для быстрой коррекции ацидоза и выведения накопившегося метформина рекомендуется немедленное проведение гемодиализа. *Применение у пожилых:* пожилым пациентам проводят тщательный подбор дозы и регулярный контроль функции почек. Препарат следует назначать только пациентам с подтвержденной нормальной функцией почек**Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** *Беременность:* препарат Янумет, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности. *Грудное вскармливание:* препарат Янумет не следует назначать в период грудного вскармливания. **Наиболее часто встречающиеся/клинически значимые нежелательные явления.** В плацебо-контролируемых исследованиях частота побочных эффектов при комбинированном лечении ситаглиптином и метформином была сравнимой с частотой при приеме метформина в комбинации с плацебо. Среди наиболее частых побочных эффектов встречались диарея, тошнота, диспепсия, метеоризм, рвота, головная боль, гипогликемия, боль в животе, астения. У пациентов не наблюдалось нежелательных реакций, обусловленных приемом ситаглиптина, частота которых составила ≥1%.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЯНУВИЯ® (СИТАГЛИПТИН)

Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, применение у детей моложе 18 лет. **С осторожностью:** почечная недостаточность (коррекция доз ситаглиптина при нарушении функции почек) панкреатит (при подозрении на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Янувия). **Основные побочные эффекты:** В клинических исследованиях общая частота нежелательных явлений была сопоставима с плацебо, регистрируемые побочные эффеты - гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диарея. В пострегистрационных наблюдениях - реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса–Джонсона; острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным и без летального исхода; ухудшение функции почек, включая острую почечную недостаточность (иногда требуется диализ); инфекции верхних дыхательных путей; назофарингит; запор; рвота; головная боль; артралгия; миалгия; боль в конечности; боль в спине; зуд, пемфигоид, однако их частота и причинная связь с приемом препарата Янувия® установлены не были.

* Неконтролируемый сахарный диабет 2 типа ассоциирован с развитием осложнений, которые могут нарушать качество жизни пациентов, связанное с состоянием здоровья[1]. В исследовании Ji M. et al. терапия ситаглиптином в комбинации с метформином и диетой характеризовалась значимым улучшением показателей гликемии и качества жизни[2]. ** В исследовании оценки эффективности терапии ситаглиптином в комбинации с метформином в сравнении с препаратами сульфонилмочевины +метформин на протяжении 5 лет. *** Исследование TECOS по оценке сердечно-сосудистой безопасности применения ситаглиптина.

1. Cannon A. et al. J Manag Care Spec Pharm. 2018;24(9-a):S5-S13. **2.** Ji M et al. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(11):e2961. **3.** Derosa G et al. Pharmacological Reseach 2015; 100: 127-134. **4.** Green JB et al. N Engl J Med, 2015 Jul 16; 373(3): 232-242. **5.** Инструкция по медицинскому применению препарата Янумет лонг. **6.** L.Osterberg N Engl J Med 2005; 353:487-97).

MSD

Адрес: ООО «МСД Фармасьютикалс»,
Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов».
Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94.
www.msd.ru
DIAB-1271249-0001; 09.2018

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЮБОГО ПРЕПАРАТА, УПОМЯНУТОГО В ДАННОМ МАТЕРИАЛЕ, ПОЖАЛУЙСТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМОЙ КОМПАНИЕЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ. КОМПАНИЯ МСД НЕ РЕКОМЕНДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ПРЕПАРАТЫ КОМПАНИИ СПОСОБАМИ, ОТЛИЧНЫМИ ОТ ОПИСАННЫХ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

ПУТЬ К ЦЕЛИ ПРОЩЕ

ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ HbA1c

СОЛИКВА

инсулин гларгин (100 ЕД/мл) и ликсисенатид

Соликва СолоСтар®
100 ЕД/мл + 50 мкг/мл

СОЛИКВА СОЛОСТАР®:

- Значимое снижение HbA1c – 74 % пациентов, достигших уровня менее 7 %[1]
- Без дополнительного риска гипогликемии и набора массы тела в сравнении с базальным инсулином[1]
- Ниже риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ в сравнении с аГПП-1[1]
- Простой старт и титрация по базальному инсулину[2]
- Всего 1 инъекция в сутки[2]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СОЛИКВА СОЛОСТАР®. Регистрационный номер: ЛП-004874. **Торговое название препарата:** Соликва СолоСтар®. **Международное непатентованное название:** инсулин гларгин + ликсисенатид. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Состав:** 1 мл раствора для подкожного введения: 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 50 мкг/мл ликсисенатида, содержит инсулин гларгин – 3,6378 мг (100 ЕД), ликсисенатид – 50 мкг; вспомогательные вещества: глицерол (85 %), метиазол (0,1 мг/мл), натриевая соль уксусной кислоты, натрия хлорид, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода для инъекций. 1 мл раствора 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 33 мкг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин – 3,6378 мг (100 ЕД), ликсисенатид – 33 мкг; вспомогательные вещества: глицерол (85 %), метиазол (0,1 мг/мл), натриевая соль уксусной кислоты, натрия хлорид, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода для инъекций. **Описание:** прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. **Фармакодинамика:** препарат Соликва СолоСтар® является комбинированным препаратом, в состав которого входят два гипогликемических средства с дополняющими друг друга механизмами действия. Действие препарата направлено на снижение концентрации глюкозы в крови натощак и после приема пищи. **Показания к применению:** у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа в комбинации с метформином в качестве дополнения к диетотерапии и повышенной физической нагрузке с целью улучшения гликемического контроля при неэффективности монотерапии метформином, комбинации метформина с другими пероральными гипогликемическими препаратами или инсулинотерапии базальным инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат Соликва СолоСтар® вводится подкожно 1 раз в сутки в течение 1 ч перед любым приемом пищи, предпочтительно в одно и то же время, в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки, бедра или плеча, чередуя места инъекции. Он не предназначен для внутривенного или внутримышечного введения. В случае пропуска введения дозы препарата он следует вновь в течение 1 ч перед следующим приемом пищи. Для удобства индивидуального подбора дозы препарат выпускается в двух шприц-ручках, предоставляющих выбор различных доз: Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 50 мкг/мл: шприц-ручка 10–40 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,5 мкг ликсисенатида); Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 33 мкг/мл: шприц-ручка 30–80 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,33 мкг ликсисенатида). Максимальная суточная доза препарата Соликва СолоСтар® составляет 60 единиц. Доза препарата должна подбираться индивидуально; изменение должно проводиться с осторожностью под медицинским наблюдением. Срок использования препарата после первого применения – 4 недели. **Хранение:** после первого использования хранить шприц-ручку при температуре ниже 25 °С. Не помещайте шприц-ручку обратно в холодильник. **Противопоказания:** гиперчувствительность к ликсисенатиду, инсулину гларгин или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; беременность; период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, включая гастропарез, атрофия или недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин); возраст до 18 лет. **Беременность:** препарат Соликва СолоСтар® противопоказан при беременности из-за содержания в составе препарата ликсисенатида. **Период грудного вскармливания:** применение препарата Соликва СолоСтар® в период грудного вскармливания противопоказано. **Побочные действия:** гипогликемия, головокружение, тошнота, диарея, рвота. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата). **Передозировка:** возможно развитие гипогликемии и НР со стороны ЖКТ. Эпизоды гипогликемии легкой степени выраженности могут купироваться приемом легкоусвояемых углеводов внутрь. Более тяжелые эпизоды гипогликемии могут купироваться внутримышечным/подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** лекарственные средства, которые могут увеличивать гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССП, ингибиторы АПФ, салицилаты, дизопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы МАО, пентоксифиллин, пропоксифен, противомикробные средства из группы сульфаниламидов. Лекарственные средства, которые могут ослаблять гипогликемическое действие инсулина: кзкокортикостероиды и симпатомиметики, диазоксид, диуретики, симпатомиметические препараты, глюкагон, клонидин, производные фенотиазина, соматропин, гормоны щитовидной железы, эстрогены, прогестагены, ингибиторы протеаз и атипичные антипсихотики. Бета-адреноблокаторы, клонидин, соли лития и этанол могут как усиливать, так и ослаблять гипогликемический эффект инсулина. Пентамидин может вызывать гипогликемию, после которой в некоторых случаях может развиваться гипергликемия. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство комбинированное (инсулина длительного действия аналог + гликопептидного полипептида рецепторов агонист). **Код АТХ:** A10AE54. **Срок годности:** 2 года. **Условия хранения:** хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

1. Rosenstock J. et al. Diabetes Care 2016 39 2026–35.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва СолоСтар®, ЛП-004874-300618.

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; аГПП-1 – агонист глюкагоноподобного пептида типа 1; HbA1c – уровень гликозилированного гемоглобина.

Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция): 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: +7-495-721-14-00, факс: +7-495-721-14-11.

SANOFI

Реклама

SANOFI-PAL-19-01-00063

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 22.
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)

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)*
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.С. КОЗЛОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-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, *профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 22.
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'
A.M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.А. ПУСТОТИНА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.И. РУДЕНКО, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.В. РЯЗАНЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
С.В. СААКЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.С. САВЕНКОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. СМИРНОВА, *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)*

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)*

Редакционный совет

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

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

Гастроэнтерология
М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР, И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ, Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

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

Кардиология и ангиология
Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА, М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМИРНОВА, 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 Council

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

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

Gastroenterology
M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, 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. NEZNANOV, Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

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

Офтальмология
О.А. КИСЕЛЕВА

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

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

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

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

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

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

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

Ophtalmology
O.A. KISELYOVA

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

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

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

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

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

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS
Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA
Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA
Corrector Ye. SAMOYLOVA
Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN
Photography I. LUKYANENKO

Тираж 23 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала на сайте www.umedp.ru.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.
Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 23 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version on the website www.umedp.ru.
The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.
Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.
'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

Оптимизация управления сахарным диабетом 2 типа: современные подходы к выбору терапевтической тактики 8

Клинические исследования

А.Е. ЮЖАКОВА, А.А. НЕЛАЕВА, Ю.В. ХАСАНОВА
Роль таурина в коррекции нарушений углеводного обмена 16

Е.В. КОРОВКИНА, А.Е. ШКЛЯЕВ, С.Н. СТЯЖКИНА, Т.Е. ЧЕРНЫШОВА, В.В. ТИХОНОВА, Ш.А. КАЗЫМОВА, Д.Д. БУРДУКОВА, Д.О. ТУРБИН
Роль Ремаксола и Мексидола в комплексном лечении первичного гипотиреоза с коморбидной патологией печени и центральной нервной системы 20

Клиническая эффективность

А.М. МКРТУМЯН
Оптимальная инсулинотерапия требует оптимальной титрации дозы 26

Клиническая практика

А.С. АМЕТОВ, А.В. ЖИГАРЕВА, Е.Ю. ПАШКОВА, З.Д. РАМАЗАНОВА
Влияние терапии ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 на углеводный и жировой обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением 34

С.В. НОВОСАД, Н.С. МАРТИРОСЯН, И.Г. НОВИЧКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА
Анализ распространенности дифференцированного рака щитовидной железы (в рамках одного лечебного учреждения) 40

Лекции для врачей

Н.М. ПЛАТОНОВА, Е.В. БИРЮКОВА
Пациент с гипотиреозом: возможности заместительной терапии 46

А.Н. БАРИНОВ, А.В. ЕФРЕМОВ
Современные возможности диагностики и лечения диабетической полиневропатии 54

Медицинский форум

Роль микробиоты в развитии сахарного диабета 2 типа и ожирения, а также возможные пути коррекции 64

Эра ингибиторов в медицине: все ли нам известно? 72

Contents

People. Events. Dates

Optimization of Diabetes Mellitus Type 2 Management: Modern Approaches to the Therapeutic Tactics Selection

Clinical Studies

A.Ye. YUZHAKOVA, A.A. NELAYEVA, Yu.V. KHASANOVA
The Role of Taurine in the Correction of Disorders of Carbohydrate Metabolism

Ye.V. KOROVKINA, A.Ye. SHKLYAYEV, S.N. STYAZHKINA, T.Ye. CHERNYSHOVA, V.V. TIKHONOVA, Sh.A. KAZYMOVA, D.D. BURDUKOVA, D.O. TURBIN
Clinical Aspects of Remaxol and Mexidol Efficiency in Complex Treatment of Primary Hypothyroidism

Clinical Efficacy

A.M. MKRTUMYAN
Optimal Insulin Therapy Requires Titration to Optimal Dose

Clinical Practice

A.S. AMETOV, A.V. ZHIGAREVA, E.Yu. PASHKOVA, Z.D. RAMAZANOVA
Influence of Therapy the Sodium-Glucose Linked Transporter-2 Inhibitors on Carbohydrate and Fat Metabolism in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and Visceral Obesity

S.V. NOVOSAD, N.S. MARTIROSYAN, I.G. NOVICHKOVA, N.A. PETUNINA
Analysis of the Differentiated Thyroid Cancer Prevalence (on the Example of One Medical Institution)

Clinical Lectures

N.M. PLATONOVA, E.V. BIRUCOVA
Patient with Hypothyroidism: Possibilities of Replacement Therapy

A.N. BARINOV, A.V. YEFREMOV
Modern Possibilities of Diagnosis and Treatment of Diabetic Polyneuropathy

Medical Forum

Microbiota Role in the Development of Diabetes Mellitus Type 2 and Obesity and as well the Possible Ways of Correction

The Era of Inhibitors in Medicine: Do We Know Everything?

Туджео
инсулин гларгин 300 ЕД/мл
УВЕРЕННОЕ ДВИЖЕНИЕ К ЦЕЛИ
Индивидуальная цель, HbA1c, %
6,5
7,0
7,5
Туджео
Туджео
Сопоставимое снижение HbA1C по сравнению с деглудек 100 ЕД/мл[1*]
Меньший риск гипогликемии в любое время суток в период титрации
и сопоставимый в поддерживающий период по сравнению
с деглудек 100 ЕД/мл[1**]
24
Сравнимая вариабельность глюкозы плазмы в течение суток
при применении Туджео и деглудек 100 ЕД/мл[1*]
Только для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.
* - у пациентов с СД 2 типа на фоне применения ПССП с или без аГПП-1 и не получающих ранее инсулинотерапию через 24 недели
** - у пациентов с СД 2 типа на фоне применения ПССП с или без аГПП-1 и не получавших ранее инсулинотерапию
ПССП - пероральные сахароснижающие препараты
аГПП-1 - агонисты глюкагоноподобного пептида 1
1. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):1147-1154.
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар®.
Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида Escherichia coli (штамм K12), и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео СолоСтар® – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (0,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) – 2,70 мг, цинка хлорид 0,19 мг (соответствует 0,09 мг цинка), глицерол (85%)-30мг, натрия гидроксид до pH 4,0, хлористоводородная кислота до pH 4,0, вода для инъекций – до 1,0 мл. Показания к применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: препарат Туджео СолоСтар® следует вводить подкожно, 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, или ягодицы, или бедра; чередуя места инъекций. Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и только под медицинским наблюдением. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео СолоСтар® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином и разводить, он не предназначен для внутривенного введения и для введения с помощью инсулиновой помпы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео СолоСтар® после первого применения – 4 недели. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгин или к любому из вспомогательных веществ препарата; возраст до 18 лет. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: У пациентов с нарушением функции почек, тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может быть уменьшена. При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови. Если инсулин был заморожен, его использовать нельзя, а шприц-ручку следует утилизировать. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Лекарственные средства, которые могут увеличить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССП, ингибиторы АПФ, салицилаты, дизопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропоксифен, сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: гормоны щитовидной железы, диазоксид, диазоксид, диуретики, симпатомиметики, глюкагон, изониазид, производные фенотиазина, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, эстрогены и гестагены, ингибиторы протеаз и атипичные нейролептики. При применении гипогликемия в комбинации с инсулином сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов с риском развития сердечной недостаточности. БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: Не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению препарата Туджео СолоСтар® у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео СолоСтар® при беременности. Побочные действия: гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В места инъекций может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. Другие нечастые, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА: передозировка инсулина может привешить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни больного гипогликемии. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются путем приема внутрь быстроусваиваемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, сопровождающиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство - аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE04. Срок годности: 2,5 года.
ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.
Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция). 129008, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
SANOFI
Туджео СолоСтар®
300 ЕД/мл
инсулин гларгин
Реклама
SARU.TJO.18.1223.25

Вопрос – ответ

Оптимизация управления сахарным диабетом 2 типа: современные подходы к выбору терапевтической тактики

Ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа осложнения, снижение качества жизни и высокая смертность определяют значимость мер, направленных на предупреждение и контроль заболевания. На вопросы о наиболее оптимальных подходах к выбору сахароснижающих препаратов с учетом их влияния на патогенетические звенья и степени безопасности отвечает заслуженный врач России, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова Ашот Мусаелович МКРТУМЯН.

С чем связано столь пристальное внимание медицинского сообщества к проблеме сахарного диабета

Сахарный диабет представляет собой одну из глобальных мировых проблем. Согласно данным экспертов Международной федерации диабета, на 1 января 2017 г. в мире начитывалось 425 млн больных, к 2045 г. их численность увеличится до 629 млн. Эти официальные цифры не в полной мере отражают реальную картину заболеваемости. Полагают, что сегодня в мире порядка одного миллиарда человек имеют нарушения углеводного обмена. В их число входят не только лица с диагностированным сахарным диабетом, но и порядка 200 млн с недиагностированным диабетом и 300 млн с предиабетом. Поэтому к 2045 г. число больных может возрасти до 730 млн.

Особая значимость проблемы заключается в том, что сахарный диабет чреват тяжелыми сосудистыми осложнениями, приводящими к ранней инвалидизации и смерти. Грозные последствия можно объединить под аббревиатурой САГА: Слепота – каждый пятый слепой житель планеты теряет зрение вследствие диабета, Ампутация – каждый седьмой ампутант, потерявший конечность вследствие нетравматической ампутации, является диабетиком, Гемодиализ – каждый третий, находящийся на гемодиализе или

достигший терминальной стадии почечной недостаточности, страдает сахарным диабетом, Аортокоронарное шунтирование – каждый четвертый, подвергающийся хирургической реваскуляризации миокарда, болен сахарным диабетом.

Кроме того, в настоящее время активно обсуждается вопрос о повышенном риске злокачественных новообразований среди пациентов с СД 2 типа. Сахарный диабет ассоциируется с инсулинорезистентностью, которую организм в течение длительного времени пытается компенсировать повышенной секрецией инсулина. Между тем инсулин – мощнейший анаболик, способствующий пролиферации клеток. Это один из простых механизмов, объясняющих высокий риск онкологических заболеваний у лиц с СД 2 типа. Существует и современное воззрение, которое основывается на роли ключевого регулятора клеточного метаболизма – аденозинмонофосфаткиназы. Активация аденозинмонофосфаткиназы ведет к угнетению клеточной пролиферации. Считается, что при избытке инсулина увеличивается концентрация аденозинмонофосфаткиназы и, следовательно, активность процессов пролиферации.

Несомненно, для успешного лечения сахарного диабета 2 типа необходимо понимание его патофизиологии. Насколько расширились за последние годы представления о причинах развития данного заболевания

Безусловно, представления о патофизиологии сахарного диабета, особенно сахарного диабета 2 типа, существенно расширились. Еще 10–15 лет назад считалось, что в основе нарушений, которые приводят к развитию данной патологии, лежат три фактора – инсулинорезистентность, недостаточная секреция инсулина бета-клетками, избыточная секреция глюкагона альфа-клетками. Последние научные открытия позволили приблизиться к более глубокому пониманию патогенеза. В настоящее время известно уже 11 механизмов, лежащих в основе развития сахарного диабета 2 типа.

Естественно, расширение представлений о патофизиологии заболевания ставит перед врачами более сложные задачи и требует определенного уровня мастерства для осуществления индивидуализированного подхода к лечению.

Существующие в настоящее время рекомендации по лечению больных сахарным диабетом 2 типа не дают жестких указаний на приоритетное использование какой-либо группы препаратов, в основе выбора лежит пациент-ориентированный подход. Какими критериями должен руководствоваться врач при выборе сахароснижающей терапии

Мы пока не можем говорить о классическом персонифицированном подходе, поскольку для его реализации необходимы метагеномные исследования, позволяющие на уровне генов определить произошедшие поломки.

В любом случае при выборе сахароснижающей терапии следует учитывать степень ожирения. Известно, что само по себе снижение массы тела улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, приводит к снижению гликемии. Поэтому в расчет берутся не только эффективность и безопасность того или иного сахароснижающего средства, но и его влияние на массу тела.

Персонифицированный подход также предполагает учет наличия или отсутствия сердечно-сосудистого заболевания. Если, например, пациент перенес инфаркт или инсульт, страдает нестабильной стенокардией, которая потребовала госпитализации, ему, согласно современным алгоритмам лечения, показаны антидиабетические препараты, доказавшие не только кардиопротективное действие, но и способность предупреждать развитие новых сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных.

Для пациентов с впервые установленным диагнозом «сахарный диабет 2 типа» препаратом выбора для стартовой терапии является метформин. Непереносимость или противопоказания к метформину предполагают назначение антидиабетических препаратов других классов – ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2.

Согласно последним рекомендациям, лечение нужно обсуждать с пациентом. Следует ли обсуждать с ним побочные эффекты, что может стать препятствием для приема новых классов препаратов

Несомненно, врач и больной должны вместе бороться с этим тяжелым недугом. Отсутствие у пациента приверженности лечению – одна из причин его неэффективности. Приверженность терапии повышается, если пациент наделен определенными знаниями. Существенную помощь в этом оказывают школы диабета, которые впервые были созданы за рубежом в 20-х гг. прошлого века практически одновременно с открытием инсулина. Необходимо отметить, что школы диабета стали моделью, на которой врачи других специальностей отрабатывали свои программы по обучению больных.

В свое время известный немецкий клиницист Майкл Бергер, один из разработчиков образовательных программ для пациентов с диабетом, сказал, что СД 2 типа – это не болезнь, а образ жизни. Однако Майкл Бергер не поставил точку в конце этой фразы. Далее следовало продолжение: «Болеть диабетом – все равно что вести

машину по оживленной трассе. Надо знать правила движения». Поэтому пациент должен быть хорошо обучен правилам жизни с диабетом, а также знать об эффективности, безопасности и побочных эффектах назначаемых противодиабетических препаратов, осознавать риск и пользу такой терапии.

Больные диабетом также должны быть информированы об особенностях появляющихся на фармацевтическом рынке новых классов антидиабетических препаратов, внедрение которых, к сожалению, происходит довольно медленно, и не по вине врачей. Препятствие, скорее, исходит от органов здравоохранения. Так, в настоящее время в список льготных сахароснижающих средств не включены многие комбинированные препараты, например фиксированная комбинация ингибитора ДПП-4 и метформина.

Приходится констатировать, что доля инновационных препаратов на отечественном рынке незначительна, однако из года в год она увеличивается.

Важно, что многие инновационные препараты могут одномоментно влиять на целый ряд коморбидных состояний. В частности, они способны воздействовать на липидный спектр, снижать массу тела и артериальное давление.

? Настоящий прорыв в стратегии борьбы с недугом наметился в начале XXI века, что прежде всего связано с появлением инкретинов. Какое место сегодня занимают ингибиторы ДПП-4 в лечении сахарного диабета 2 типа

Вывод ингибиторов ДПП-4 на фармацевтический рынок стал серьезным прорывом в лечении сахарного диабета 2 типа в первую очередь потому, что это был физиологический подход. Действие препаратов этого класса основано на эффекте инкретинов. Важно отметить, что речь идет не только о физиологическом, но и о патофизиологическом подходе, поскольку инкретиновая терапия способна восстановить семь из 11 поломок, ассоциированных с развитием сахарного диабета 2 типа.

Инкретины – это инсулинотропные гормоны желудочно-кишечного тракта, которые в ответ на поступление глюкозы увеличивают секрецию инсулина. Самыми важными из них являются глюкагоноподобный пептид 1 и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), которые синтезируются клетками кишечника.

Помимо стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина инкретины регулируют пищевое поведение, влияя на высвобождение нейротрансмиттеров в головном мозге, отвечающих за чувство сытости и голода. Кроме того, инкретины регулируют скорость опорожнения желудка, замедляя эвакуацию пищи. Они связаны с иммунной системой, микробиотой кишечника. Так, среди 11 поломок особое место отводится анормальной микробиоте кишечника. Нарушение микробиоты приводит к снижению уровня ГПП-1, ГИП и формированию диабета.

У больных сахарным диабетом 2 типа эффект инкретинов снижен. Подъем уровня инкретинов для стимуляции секреции инсулина в ответ на прием пищи уже через пару минут инактивируется ДПП-4, экспрессия которой при сахарном диабете 2 типа выше, чем в отсутствие заболевания. Это открытие стало основанием для разработки препаратов, способных подавлять ДПП-4.

Ингибирование ДПП-4 приводит к восстановлению как тощакового, так и постпрандиального уровня инкретинов.

Принципиально важно, что действие ингибиторов ДПП-4 носит глюкозозависимый характер. Как следствие, на фоне такой терапии риск развития гипогликемии сводится к минимуму.

Ингибиторы ДПП-4 имеют преимущества перед агонистами рецепторов ГПП-1 в виде способа применения и отсутствия таких нежелательных явлений, как тошнота и рвота. Ингибиторы ДПП-4 принимаются перорально, что повышает приверженность пациентов лечению.

К положительным эффектам ингибиторов ДПП-4 следует отнести улучшение функции бета-клеток, глюкозозависимую секрецию инсулина, подавление выработки глюкагона, замедление опорожнения желудка и подавление аппетита.

Очень важной особенностью препаратов данного класса является безопасность у пациентов с почечной недостаточностью любой стадии. Кроме того, их можно применять при терминальной стадии почечной недостаточности.

Сильной стороной ингибиторов ДПП-4 также считается отсутствие вторичной резистентности, столь характерной для длительной терапии препаратами сульфонилмочевины.

Именно поэтому медленно, но верно ингибиторы ДПП-4 занимают все большую нишу на отечественном фармацевтическом рынке. Если несколько лет назад доля ингибиторов ДПП-4 составляла 1%, сейчас – от 7 до 10%. И это не предел.

? Какую бы сахароснижающую терапию ни получал больной СД 2 типа, она должна быть оценена с позиции эффективности и безопасности. Одним из современных представителей ингибиторов ДПП-4 является алоглиптин (Випидия®). В каких клинических исследованиях оценивались его эффективность и безопасность

Прежде всего следует отметить, что создание молекулы алоглиптина имело свои особенности. Разработчики сначала воспроизвели трехмерную структуру ДПП-4, что позволило установить наличие у данного фермента четырех активных центров. Лишь после этого

была создана молекула препарата, которая одномоментно блокировала все четыре центра. Это обеспечило высокую селективность препарата Випидия®.

Эффективность и безопасность алоглиптина у больных СД 2 типа были неоднократно продемонстрированы в ряде клинических исследований фазы III как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Так, в ходе 26-недельного рандомизированного контролируемого исследования, проведенного R.A. DeFronzo и соавт., в котором приняли участие пациенты, не достигшие целевого показателя гликированного гемоглобина (HbA1c), было показано, что прием алоглиптина в дозах 12,5 и 25,0 мг способствовал более значимому снижению уровня HbA1c по сравнению с использованием плацебо. В многоцентровом рандомизированном исследовании добавление 25 мг алоглиптина к терапии метформином у пациентов с СД 2 типа, не достигших адекватного уровня гликированного гемоглобина на стабильной дозе метформина, привело к снижению данного показателя на 0,6% к 26-й неделе лечения. Еще в одном 26-недельном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании изучалась эффективность добавления алоглиптина 12,5 или 25,0 мг к инсулину в сочетании с метформином или без него. Так, в группах алоглиптина уровень HbA1c снизился достоверно в несколько раз больше, чем в группе плацебо. При этом доза инсулина на протяжении всего исследования оставалась неизменной.

В серии клинических исследований продемонстрировано, что достигнутое на фоне терапии алоглиптином достоверное снижение HbA1c и гликемии натощак сохранялось на протяжении всего исследования и периода наблюдения. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором сравнивалась эффективность алоглиптина и глипизида при добавлении к метформину, алоглиптин не уступал глипизиду в отношении сахароснижающего эффекта. При этом таковой сохранялся в течение двухлетнего периода лечения. Важно и то, что терапия алоглиптином характеризовалась большей безопасностью в отношении эпизодов гипогликемии.

Было ли доказано его преимущество перед другими ингибиторами ДПП-4

Проведенный A. Capuano и соавт. метаанализ 43 исследований с участием 10 467 больных сахарным диабетом 2 типа, получавших ингибиторы ДПП-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин), показал, что 37–38% пациентов достигали HbA1c менее 7,0%. Однако в группе алоглиптина таких было 43%.

> Создание молекулы алоглиптина имело свои особенности. Разработчики сначала воспроизвели трехмерную структуру дипептидилпептидазы 4, что позволило обнаружить у данного фермента четыре активных центра. Лишь после этого была создана молекула препарата, которая одномоментно блокировала все эти центры. Как следствие, была достигнута высокая селективность препарата Випидия®

В настоящее время безопасный кардиологический профиль является необходимым условием для применения препарата у данной категории больных. С чем это связано и насколько серьезную проверку в этой связи прошел препарат Випидия®

Сердечно-сосудистые события в подавляющем большинстве случаев становятся причиной летального исхода у больных диабетом. Поэтому вопрос кардиобезопасности у наших больных стоит особенно остро. Так, в 2007 г. с рынка был отозван препарат росиглитазон. Это произошло после того, как были опубликованы результаты метаанализа 41 исследования о влиянии росиглитазона на риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и смерти. Опубликование этих данных, а также результатов исследования ACCORD привело к ужесточению контроля кардиологической безопасности представленных на фармацевтическом рынке и разрабатываемых противодиабетических средств. В связи с этим в 2008 г. эксперты Американской диабетической ассоциации и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов вынесли резолюцию, в которой указано, что каждый новый антидиабетический препарат при наличии высокой эффективности не может быть зарегистрирован, если не будут представлены доказательства его сердечно-сосудистой безопасности. Ингибиторы ДПП-4 – одна из первых групп антигипергликемических препаратов, в отношении которых были проведены подобные всеобъемлющие исследования.

Все ингибиторы ДПП-4, выведенные на отечественный фармацевтический рынок, прошли испытание в отношении кардиобезопасности. В той или иной степени все они продемонстрировали безопасный кардиологический профиль. Например, в исследова-

Вопрос – ответ

нии SAVOR-TIMI была подтверждена сопоставимая с плацебо сердечно-сосудистая безопасность саксаглиптина. Однако терапия саксаглиптином ассоциировалась с небольшим, но статистически значимым повышением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. При этом повышение риска госпитализаций на фоне терапии саксаглиптином было более выраженным у пациентов с высоким риском развития сердечной недостаточности. Полученные результаты стали основанием для внесения изменений в клинические рекомендации: саксаглиптин не рекомендуется больным сахарным диабетом 2 типа с сердечной недостаточностью.

Влияние алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД 2 типа старше 18 лет оценивалось в исследовании EXAMINE. Длительность наблюдения составила 40 месяцев. В нем приняли участие пациенты, недавно перенесшие инфаркт миокарда или госпитализированные по причине нестабильной стенокардии. Комбинированная первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. Анализ результатов исследования свидетельствует, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, недавно перенесших острый коронарный синдром, частота возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в связи с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией на фоне терапии алоглиптином была сопоставима с таковой плацебо. Частота развития событий вторичной конечной точки в виде сердечно-сосудистой и общей смерти в группе алоглиптина была сопоставима с таковой в группе плацебо.

Принимая во внимание результаты исследования SAVOR-TIMI, в исследовании EXAMINE эксперты проанализировали полученные результаты по подгруппам (например, в зависимости от сердечной недостаточности в анамнезе или ее возникновения после острого коронарного синдрома, от исходного уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида). Установлено, что применение алоглиптина, так же как прием плацебо, не сопровождалось статистически достоверным повышением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

> Препарат Випидия® является достойным представителем класса ингибиторов ДПП-4. Его применение сопровождается достоверным уменьшением гликемии и низким риском гипогликемий. Випидия® обладает доказанной сердечно-сосудистой безопасностью, нейтральным влиянием на массу тела, низким риском межлекарственного взаимодействия

? Однако условия рандомизированных контролируемых исследований несколько отличаются от условий реальной клинической практики, что создает определенные ограничения для экстраполяции полученных данных на всю популяцию пациентов

Это действительно так. В настоящее время на территории Российской Федерации продолжается исследование ENTIRE по применению препарата Випидия® у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики. Это многоцентровое неинтервенционное проспективное исследование алоглиптина бензоата, в котором участвуют 1403 больных из 190 клинических центров, расположенных в 28 крупных городах. Главным исследователем является директор Института диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, академик РАН, профессор М.В. Шестакова. Важным условием исследования является самостоятельное решение врача о назначении препарата Випидия® в дозе 12,5 или 25,0 мг.

Дизайн исследования предполагает три визита: первый визит – назначение Випидии и включение пациента в исследование, второй и третий визиты – контроль состояния на фоне лечения. Интервал между вторым и третьим визитами – три месяца. Первичная конечная точка включает оценку эффективности Випидии в отношении снижения уровня HbA1c. Вторичная конечная точка – оценку динамики уровня HbA1c в зависимости от клинических характеристик, что, например, предусматривает оценку достижения целевых показателей углеводного обмена (HbA1c < 7,0%), снижения тощаковой и постпрандиальной гликемии, ответа на терапию, частоты эпизодов гипогликемий.

На сегодняшний день подведены только промежуточные итоги – в отношении 351 пациента, завершившего исследование.

Результаты оказались весьма обнадеживающими. Если исходный уровень HbA1c у завершивших исследование в среднем составлял 8,0%, то через три месяца он снизился на 0,6%, а еще через три – на 0,5%. Таким образом, за шесть месяцев терапии препаратом Випидия® средний уровень HbA1c удалось снизить с 8,0 до 6,9%. При этом чем выше он был, тем более значимым оказалось снижение. Если исходный уровень HbA1c был менее 7,5%, к концу исследования он уменьшился на 0,6%.

Реклама

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

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

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

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс». Адрес: 119048, г. Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1
Тел.: 8 (495) 933 55 11, факс: 8 (495) 502 16 25; www.takeda.com.ru
Дата выхода рекламы: июнь 2019.
RU/ALO/0319/0012 от 05.03.2019

Takeda

У пациентов с исходным уровнем HbA1c 9,0% и более таковой снизился на 2,2%.
Положительная динамика отмечалась и в отношении снижения уровня глюкозы натощак. Ее средние значения составляли 8,3 ммоль/л. Через три месяца приема препарата Випидия® данный показатель удалось уменьшить до 6,9 ммоль/л, через шесть – до 6,4 ммоль/л. Аналогичная тенденция наблюдалась с постпрандиальной гликемией. Уровень постпрандиальной глюкозы в крови через три месяца удалось снизить с 10,1 до 8,3 ммоль/л, еще через три – до 7,8 ммоль/л, то есть практически до уровня здоровых людей.
Доля ответивших на терапию была высокой – 91,1%.
Предварительные результаты позволили сделать следующий вывод: степень снижения гликированного гемоглобина нарастала с течением времени, максимальное снижение достигнуто к третьему визиту, снижение уровня гликированного гемоглобина зависит от его исходного значения, максимальное снижение отмечается в подгруппе пациентов с HbA1c 9,0% и более, Випидия® характеризуется высоким профилем безопасности и низкой частотой нежелательных явлений.

Каковы дополнительные преимущества препарата Випидия®

В отличие от целого ряда сахароснижающих препаратов, в частности производных сульфонилмочевины, инсулина, тиазолидиндионов, использование которых сопряжено с достоверным увеличением массы тела, применение Випидии характеризуется не только низким риском гипогликемий, но и отсутствием прибавки массы тела.
Хорошая переносимость и удобство применения препарата Випидия® – один раз в сутки вне зависимости от приема пищи – также считается дополнительным преимуществом препарата. В частности, это может повысить приверженность больных лечению и, следовательно, эффективность последнего.

Сопряжен ли прием препарата Випидия® у полиморбидных пациентов с развитием межлекарственного взаимодействия

Известно, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа в большинстве случаев страдают сразу несколькими заболеваниями, поэтому при назначении сахароснижающего средства необходимо учитывать его способность к межлекарственному взаимодействию. Следует отметить, что в проведенных исследованиях не было выявлено клинически значимых взаимодействий между алоглиптином и метформином, глибенкламидом, пиоглитазоном, аторвастатином, флуконазолом, циметидином, дигоксином, варфарином, циклоспорином, мидазоламом, этинилэстрадиолом, норэтиндроном.

В комбинации с какими сахароснижающими средствами Випидия® демонстрирует наибольшую эффективность и переносимость

Это не менее важный вопрос. Дело в том, что на монотерапии пациенты часто не достигают целевых значений гликемического контроля. Это требует ее интенсификации, возможно даже назначения комбинированных препаратов.
Випидию можно комбинировать со многими антидиабетическими средствами, однако наиболее рациональной считается комбинация с метформином.
Сегодня на рынок выведен препарат Випдомет®, который представляет собой фиксированную комбинацию алоглиптина и метформина. Проведенное клиническое исследование свидетельствует о преимуществе фиксированной комбинации алоглиптина и метформина над свободной комбинацией этих препаратов в достижении контроля гликемии и снижения риска нежелательных явлений. Важно, что применение Випдомета способно существенно повысить комплаентность пациентов лечению.

Каков портрет пациента, которому предпочтительно назначение Випидии в виде моно- или комбинированной терапии

По сути, любой пациент с сахарным диабетом 2 типа имеет тот фенотип, которому подходят ингибиторы ДПП-4. Не случайно в рекомендациях Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета 2018 г. в качестве препаратов первого выбора наряду с метформином указаны ингибиторы ДПП-4.
Препарат Випидия® является достойным представителем этого класса. Его применение сопровождается достоверным уменьшением гликемии и низким риском гипогликемий. Випидия® обладает доказанной сердечно-сосудистой безопасностью, нейтральным влиянием на массу тела, низким риском межлекарственного взаимодействия. Препарат хорошо переносится пациентами с почечной недостаточностью. У больных со скоростью клубочковой фильтрации до 50 мл/мин/1,73м^2 коррекции дозы не требуется. Исследование EXAMINE не подтвердило повышения риска развития острого или хронического панкреатита в группе алоглиптина по сравнению с группой контроля. Однако перед принятием решения о назначении препарата предрасположенному к развитию панкреатита пациенту необходима оценка риска развития такового.
В целом применение препаратов Випидия® и Випдомет® для контроля сахарного диабета 2 типа представляется клинически обоснованным.

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–26 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru

Реклама

[1] Консультативно-диагностический центр «Эндос», Тюмень

[2] Тюменский государственный медицинский университет

Роль таурина в коррекции нарушений углеводного обмена

А.Е. Южакова[1], А.А. Нелаева, д.м.н., проф.[1, 2], Ю.В. Хасанова, к.м.н.[2]

Адрес для переписки: Анна Евгеньевна Южакова, agamzina@yandex.ru

Для цитирования: *Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В.* Роль таурина в коррекции нарушений углеводного обмена // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 22. С. 16–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-22-16-18

В нарушении углеводного обмена важную роль играет абдоминальное ожирение. На его фоне возникают и прогрессируют лептино-, а также инсулинорезистентность. Это приводит к изменению продукции свободных жирных кислот и развитию хронического окислительного стресса. Ситуация усугубляется дисбалансом аминокислот, который ассоциируется со снижением уровня таурина в плазме крови и тканях. Следовательно, таурин может быть использован у пациентов с нарушением углеводного обмена. Препарат способен оказывать положительный эффект на звенья патогенеза инсулинорезистентности как на уровне жировой ткани, так и на уровне печени.

Ключевые слова: *сахарный диабет, ранние нарушения углеводного обмена, таурин*

Введение

Важная роль в нарушении углеводного обмена (НУО) отводится изменению соотношения жировой и мышечной тканей в сторону первой. Это приводит к развитию абдоминального ожирения, которое сопровождается изменением метаболизма лептина. Снижение физиологических эффектов лептина ассоциируется с уменьшением антилипотоксического действия, элиминации глюкозы, увеличением продукции глюкозы печенью. Таким образом развивается и прогрессирует инсулинорезистентность (ИР). В условиях ИР происходит срыв регуляции концентрации свободных жирных кислот в плазме крови. При хронически повышенном уровне свободных жирных кислот запускается окислительный стресс и клетки перестают адекватно реагировать на действие инсулина. Избыток висцеральной жировой ткани связан с патологически повышенным поступлением в кровоток провоспалительных цитокинов, что приводит к нарушению гомеостаза в адипоцитах и увеличению липолиза.

На баланс жировой ткани влияют такие факторы, как образ жизни (с учетом хронобиологических часов бодрствования и сна), стресс, питание и физическая активность. Необходимо отметить, что последние десятилетия в рационе населения отмечается преобладание быстрых углеводов и рафинированных жиров над белками. Установлено, что избыток быстрых углеводов вызывает развитие резистентности к лептину и повышение уровня триглицеридов (ТГ), дефицит белка – дисбаланс аминокислотного состава. Это в свою очередь приводит к нарушению процессов метаболизма [1]. Ограничение белка в рационе способно вызвать гиперфагию за счет активации лептинорезистентности через гипоталамическую ось [2]. Употребление продуктов с большим содержанием рафинированных жиров ухудшает лизосомальную функцию адипоцитов, что усугубляет ИР и окислительный стресс [3].

По данным ряда авторов, в условиях дисбаланса аминокислот, преобладания липолиза в адипоцитах, прогрессирования инсулино- и леп-

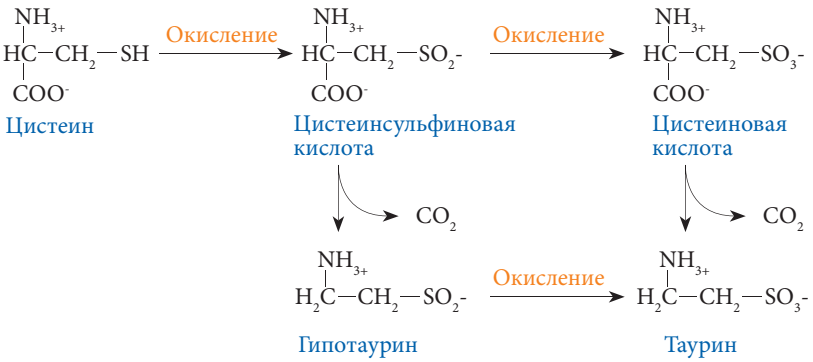


Рис. 1. Образование таурина из серосодержащей аминокислоты цистеина

тинорезистентности снижается уровень таурина как в плазме крови, так и в тканях.

Таурин – жизненно необходимая сульфоаминокислота, которая является конечным продуктом обмена серосодержащих аминокислот (цистеина, метионина, цистеамина) (рис. 1). Функции таурина в организме разнообразны. Известно, что, соединяясь с холевой кислотой, таурин влияет на всасывание жиров и жирорастворимых витаминов. При соединении с хлором выступает в роли окислителя и компонента антибактериальной защиты. В митохондриях хлорамина таурин воздействует на процесс сборки белков дыхательной цепи и оказывает антиоксидантный эффект. В свободном состоянии таурин регулирует осмотическое давление. Кроме того, он участвует в регуляции выделения желчи. Тауроконъюгаты желчных кислот обладают холеретическим действием и предупреждают развитие холестаза [4]. Таурохолевая кислота снижает количество *Escherichia coli* в слепой кишке. Таурин уменьшает содержание продуктов жизнедеятельности микроорганизмов в толстой кишке (короткоцепочечных жирных кислот, эндотоксина, оксида азота) [5]. У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа таурин улучшает ИР. С одной стороны, он модулирует выработку инсулина – регулирует секрецию инсулина через влияние на уровень внутриклеточного кальция, с другой – участвует в реализации сигнала инсулина – повышает чувствительность рецепторов к инсулину [6–8]. Кроме того, доказано положительное влияние таурина при эндотелиальной дисфункции, диабетической ретинопатии и синдроме диабетической стопы.

Установлено, что у пациентов с микроангиопатией концентрация таурина в крови снижена. Поэтому некоторые авторы предлагают использовать его в качестве маркера для ранней диагностики микроангиопатий у пациентов с СД [9, 10].

Механизмы действия таурина представлены на рис. 2.

Целью нашего исследования стала оценка роли таурина в коррекции углеводного обмена у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена и СД 2 типа.

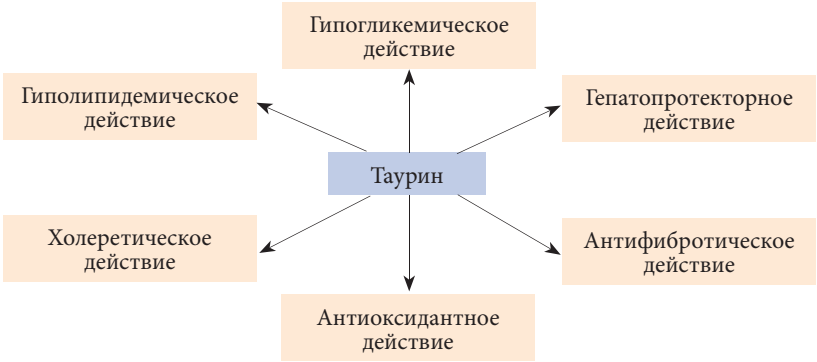


Рис. 2. Эффекты таурина

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ карт пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена разной степени, а также без нарушений углеводного обмена. С ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО) отобрано 20 человек (группа РНУО), с СД 2 типа длительностью до пяти лет – 20 (группа СД), без нарушений углеводного обмена – 20 больных (группа контроля).

Анализировали антропометрические показатели: окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рост и массу тела для расчета индекса массы тела (ИМТ), а также значения глюкозы плазмы натощак (ГПН), гликированного гемоглобина (HbA1c), лептина, инсулина, индекса гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR), триглицеридов (ТГ). Уровень HbA1c исследовали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (Bio-Rad D10, США), лептина – иммуноферментного анализа, иммунореактивного инсулина (ИРИ) – радиоиммунного метода (BIOSEN C-Line, Германия). Значения HOMA-IR рассчитывали по формуле: ИРИ × ГПН : 22,5.

От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие на обработку данных.

Для сравнения выборок использовался непараметрический дисперсионный критерий Краскела – Уоллиса, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, а также множественный линейный регрессионный анализ. Критическое значение значимости результатов приняли равным 0,05. Математическая обработка данных проводилась с использованием SPSS Statistics 22.0, Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациентов в группах – 54,50 ± 5,04 года. 75% участников исследования – женщины.

Все больные страдали ожирением первой степени (по классификации Всемирной организации здравоохранения 1997 г.). Так, ИМТ в группе контроля составил 31,35 ± 5,85 кг/м^2, в группе РНУО – 32,70 ± 5,12 кг/м^2, в группе СД – 33,21 ± 6,12 кг/м^2, ОТ – 96,65 ± 8,53, 98,75 ± 16,49 и 104,05 ± 5,69 см, ОБ – 92,00 ± 21,89, 112,00 ± 18,91 и 114,42 ± 7,76 см соответственно. Средний уровень ГПН – 4,96 ± 0,46, 5,34 ± 0,48 и 6,89 ± 1,34 ммоль/л, HbA1c – 5,57 ± 0,45, 6,07 ± 0,53 и 6,27 ± 1,34% соответственно. Значения лептина, инсулина, HOMA-IR, ТГ представлены в табл. 1.

Пациенты группы контроля и РНУО находились на низкоуглеводной диете. Больные СД 2 типа принимали пероральный сахароснижающий препарат из группы бигуанидов и ги-

Таблица 1. Средние значения лептина, инсулина, HOMA-IR, ТГ в исследуемых группах

Группа	Лептин, нг/мл	Инсулин, мкМЕ/мл	HOMA-IR	ТГ, ммоль/л
СД	9,15 ± 4,09 (p < 0,05)	146,46 (p < 0,001)	4,24 (p < 0,001)	1,40 ± 0,02 (p < 0,05)
РНУО	15,78 ± 8,39 (p < 0,001)	90,21 (p < 0,05)	2,46 (p < 0,001)	7,40 ± 2,60 (p < 0,001)
Контроль	11,84 ± 10,03 (p < 0,001)	67,55 (p < 0,001)	2,02 (p < 0,05)	2,50 ± 1,05 (p < 0,05)

Таблица 2. Средние значения ИМТ, ОТ и ОБ на фоне приема Дибикора в исследуемых группах

Группа	ИМТ, кг/м²	ОТ, см	ОБ, см
СД	30,51 ± 2,14 (p < 0,007)	96,25 ± 3,27 (p < 0,001)	101,12 ± 4,16 (p < 0,007)
РНУО	29,07 ± 3,15 (p < 0,001)	83,57 ± 9,05 (p < 0,001)	96,01 ± 11,31 (p < 0,001)
Контроль	27,15 ± 4,45 (p < 0,001)	79,55 ± 6,42 (p < 0,007)	89,42 ± 11,29 (p < 0,05)

Таблица 3. Средние значения лептина, инсулина, HOMA-IR, ТГ на фоне приема Дибикора в исследуемых группах

Группа	Лептин, нг/мл	Инсулин, мкМЕ/мл	HOMA-IR	ТГ, ммоль/л
СД	10,45 ± 3,06 (p < 0,001)	92,31 (p < 0,05)	3,10 (p < 0,05)	1,20 ± 0,21 (p < 0,001)
РНУО	8,56 ± 6,47 (p < 0,05)	74,11 (p < 0,05)	1,94 (p < 0,001)	4,20 ± 1,80 (p < 0,05)
Контроль	5,65 ± 08,02 (p < 0,05)	45,23 (p < 0,05)	1,02 (p < 0,05)	1,30 ± 0,65 (p < 0,05)

полипидемический препарат из группы статинов. С целью лучшей коррекции углеводного обмена и уровня триглицеридов пациентам назначен таурин (Дибикор). Режим применения – по 500 мг два раза в сутки в течение трех месяцев. По истечении данного периода времени ИМТ в группах в среднем снизился на 3,5%, ОТ – на 13,4%, ОБ – на 10,3% (табл. 2). Средний уровень HbA1c в группах составил 4,50 ± 0,35, 5,6 ± 0,42, 6,01 ± 1,23% соответственно. Уровень лептина снизился на 3,96%, инсулина – на 30,5%, значение HOMA-IR – на 0,9%, ТГ – на 1,54% (табл. 3).

Заключение

Согласно полученным результатам, во всех группах таурин способствовал снижению лептино- и инсулинорезистентности за счет сокращения объема висцерального жира и уменьшения уровня ТГ. Следовательно, Дибикор можно использовать при разной степени нарушения углеводного обмена для воздействия на механизмы развития ИР как на уровне жировой ткани, так и на уровне печени.

Литература

1. *Guevara-Cruz M., Vargas-Morales J.M., Méndez-García A.L. et al.* Amino acid profiles of young adults differ by sex, body mass index and insulin resistance // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2018. Vol. 28. № 4. P. 393–401.
2. *Camargo R.L., Batista T.M., Ribeiro R.A. et al.* Taurine supplementation preserves hypothalamic leptin action in normal and protein-restricted mice fed on a high-fat diet // Amino Acids. 2015. Vol. 47. № 11. P. 2419–2435.
3. *Kaneko H., Kobayashi M., Mizunoe Y. et al.* Taurine is an amino acid with the ability to activate autophagy in adipocytes // Amino Acids. 2018. Vol. 50. № 5. P. 527–535.
4. *La Frano M.R., Hernandez-Carretero A., Weber N. et al.* Diet-induced obesity and weight loss alter bile acid concentrations and bile acid-sensitive gene expression in insulin target tissues of C57BL/6J mice // Nutr. Res. 2017. Vol. 46. P. 11–21.
5. *Lin H., An Y., Tang H., Wang Y.* Alterations of bile acids and gut microbiota in obesity induced by high fat diet in rat model // J. Agric. Food Chem. 2019. Vol. 67. № 13. P. 3624–3632.
6. *Аметов А.С.* Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
7. *Yokoi N., Beppu M., Yoshida E. et al.* Identification of putative biomarkers for prediabetes by metabolome analysis of rat models of type 2 diabetes // Metabolomics. 2015. Vol. 11. № 5. P. 1277–1286.
8. *Ribeiro R.A., Bonfleur M.L., Batista T.M. et al.* Regulation of glucose and lipid metabolism by the pancreatic and extra-pancreatic actions of taurine // Amino Acids. 2018. Vol. 50. № 11. P. 1511–1524.
9. *Agouza I.M.E., Taha A., Mahfouz A.A. et al.* The possibility of using serum taurine level as an early marker to control complications of diabetic foot // www.semanticscholar.org/paper/The-Possibility-of-using-Serum-Taurine-Level-as-an-Ime-Taha/447f2dc623b0cf1651208a66e2d4582e3293cfde.
10. *Agouza I.M.E., Saad A.H., Mahfouz A.A., Hamdy K.* Serum taurine level in relation to ophthalmoscopic examination as early marker for diabetic retinopathy // pdfs.semanticscholar.org/8ea6/3302ffb6aa9cc260c3fa8dc89ea0edf3b128.pdf.

The Role of Taurine in the Correction of Disorders of Carbohydrate Metabolism

A.Ye. Yuzhakova[1], A.A. Nelayeva, MD, PhD, Prof.[1,2], Yu.V. Khasanova, PhD[2]

[1] *Consultative and Diagnostic Center 'Endos', Tyumen*
[2] *Tyumen State Medical University*

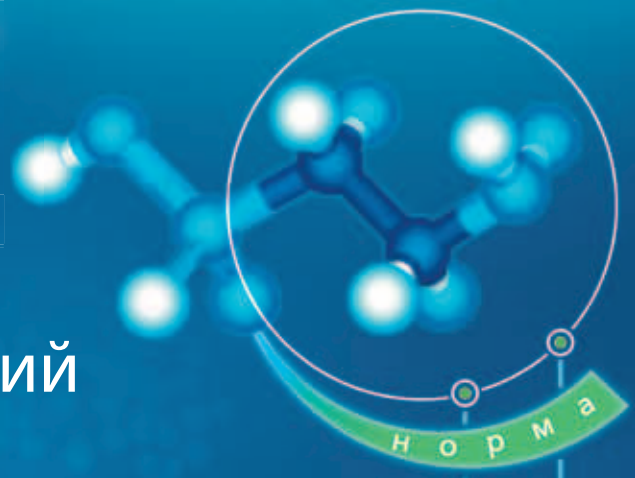
Contact person: Anna Ye. Yuzhakova, agamzina@yandex.ru

Abdominal obesity plays an important role in the development of carbohydrate metabolism disorders. Against this background, there is and progresses leptin- and insulin resistance. Under these conditions, there is a violation of the production of free fatty acids and develops chronic oxidative stress. The situation is exacerbated by an imbalance in the amino acid composition of the body, which leads to a decrease in the level of taurine in blood plasma and tissues. In violation of carbohydrate metabolism taurine can be used as a drug that has a positive effect on the links of pathogenesis at the level of adipose tissue and at the level of the liver.

Key words: *diabetes mellitus, early disorders of carbohydrate metabolism, taurine*

Дибикор®

таурин



коррекция нарушений углеводного обмена

- способствует снижению инсулинорезистентности и лептинорезистентности
- содействует уменьшению объема висцерального жира

Реклама
рег. № ЛП 000264

www.dibikor.ru

ПИК-ФАРМА

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Ижевская государственная медицинская академия

Роль Ремаксола и Мексидола в комплексном лечении первичного гипотиреоза с коморбидной патологией печени и центральной нервной системы

Е.В. Коровкина, А.Е. Шкляев, д.м.н., проф., С.Н. Стяжкина, д.м.н., проф., Т.Е. Чернышова, д.м.н., проф., В.В. Тихонова, к.м.н., Ш.А. Казымова, Д.Д. Бурдукова, Д.О. Турбин

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

Для цитирования: *Коровкина Е.В., Шкляев А.Е., Стяжкина С.Н. и др.* Роль Ремаксола и Мексидола в комплексном лечении первичного гипотиреоза с коморбидной патологией печени и центральной нервной системы // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 22. С. 20–24.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-22-20-24

Цель исследования: *оценить эффективность Ремаксола и Мексидола у пациентов с гипотиреозом и сопутствующими нарушениями функции печени, а также психосоматическими расстройствами.*
Материал и методы. *В исследование включено 116 пациентов с первичным гипотиреозом, который сопровождался нарушениями функций печени и центральной нервной системы. В зависимости от вариантов применяемой комплексной терапии пациентов разделили на четыре группы.*
Изучали основные клинические лабораторные показатели гипотиреоза, а также качество жизни больных.
Результаты. *В трех основных группах депрессию диагностировали в 98% случаев. Ее встречаемость на фоне проведенного лечения в первой группе составила 24,32%, во второй – 25,93%, в третьей – 25,00%. В группе сравнения (четвертая группа) исходно депрессия была диагностирована у 96,43% больных, по окончании комплексной терапии – у 39,29%.*
В большинстве случаев качество жизни пациентов улучшалось уже в первые дни лечения.
Концентрация общего белка плазмы свидетельствовала о гипопротеинемии у участников исследования. По окончании комплексной терапии уровень общего белка в первой группе повысился до 71,10 ± 0,58 г/л, во второй – до 72,20 ± 1,90 г/л, в третьей – до 69,20 ± 0,48 г/л, в четвертой – до 71,40 ± 0,53 г/л. Полученные данные статистически достоверно отличались от исходных (p_n< 0,001 для всех групп). При анализе результатов, полученных на фоне лечения, выявлены достоверные отличия показателей в третьей группе (p < 0,01 ко всем группам).
В первой, второй и третьей группах также достоверно увеличилось содержание эритроцитов и гемоглобина относительно исходных значений (p < 0,005). В четвертой группе изменения оказались статистически недостоверными (p < 0,5). В первой группе уровень гемоглобина увеличился с 116,50 ± 3,80 до 132,36 ± 2,10 г/л, во второй – с 114,26 ± 3,60 до 134,81 ± 2,00 г/л, в третьей – с 114,58 ± 3,50 до 127,08 ± 2,30 г/л (p < 0,5 между группами). В четвертой группе его концентрация возросла незначительно – с 115,29 ± 3,80 до 116,71 ± 2,10 г/л (p < 0,5).
Вывод. *Использование Ремаксола и Мексидола способствует уменьшению симптомов гипотиреоза, позволяет повысить эффективность заместительной терапии левотироксином натрия и в более ранние сроки достичь стадии компенсации, а также предотвратить прогрессирование коморбидной патологии. Мексидол и Ремаксол обладают антиоксидантным действием и улучшают функцию печени, в частности белковосинтетическую.*

Ключевые слова: *первичный гипотиреоз, коморбидная патология, Ремаксол, Мексидол*

Введение

Известно, что достижением компенсации гипотиреоза (стойко нормальный уровень тиреотропного гормона (ТТГ)) проблемы заместительной терапии левотироксином не заканчиваются [1]. Согласно результатам ряда исследований, у существенной части пациентов могут сохраняться жалобы и отмечаться симптомы, характерные для гипотиреоза, даже в тех случаях, когда анализ гормонального статуса свидетельствует о том, что заболевание компенсировано. В частности, P. Saravanan и соавт. (2002) установили, что у пациентов с гипотиреозом в стадии компенсации показатели общего самочувствия и качества жизни были более низкими, чем в контрольной группе [2, 3]. Анализируя эти данные, В.В. Фадеев и Г.И. Мельниченко (2010) задают вопрос: «Специфичны ли результаты исследования P. Saravanan для гипотиреоза, или речь идет о снижении общего самочувствия у лиц с любой хронической патологией?» [4].

Часто вне зависимости от компенсации любого заболевания пациенты чувствуют себя неудовлетворительно лишь от осознания себя больными. Многие симптомы могут быть обусловлены особенностями эмоционально-личностной сферы. Не исключена также возможность развития сопутствующей соматической и психической патологии [5]. Поэтому немаловажной задачей является разработка медикаментозной терапии, которая оказала бы корректирующее влияние на большинство органов и систем, вовлеченных в патологический процесс при гипотиреозе, не провоцируя полипрагмазию [2, 6].

В настоящее время предложено много препаратов для коррекции симптомов. Одними из таковых являются Ремаксол и Мексидол.

Ремаксол – препарат, созданный на основе янтарной кислоты (НТФФ «ПОЛИСАН», Россия, рег. номер ЛСР009341/09 от 19.11.2009). В его состав входят янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид. Ремаксол сочетает в себе свойства сбалансированного полиионного раствора, антигипоксантного и гепатотропного средства [7].

Показаниями к применению Ремаксола являются:

- нарушение функции печени вследствие острого или хронического повреждения (токсические, алкогольные, лекарственные гепатиты);
- вирусные гепатиты – в дополнение к этиотропной терапии [8].

Мексидол – препарат этилметилгидроксипиридина сукцината. Данное лекарственное средство разрешено к применению приказом Министерства здравоохранения от 31.12.1996 № 432.

Препарат Мексидол был синтезирован в начале 1980-х гг. в Научно-исследовательском институте фармакологии Российской академии медицинских наук (РАМН) под руководством академика РАМН А.В. Вальдмана фармакологами Л.Д. Смирновым и В.И. Кузьминым. Благодаря универсальному антигипоксическому действию Мексидол может применяться при нозологиях, сопровождающихся ишемией и гипоксией, в первую очередь – при ишемии наиболее энергозатратных органов и тканей [9]. Важным свойством антиоксидантов этой группы является способность проникать через гематоэнцефалический барьер [4].

Целью нашего исследования стала оценка эффективности Ремаксола и Мексидола у пациентов с гипотиреозом и сопутствующими нарушениями функции печени, а также психосоматическими расстройствами.

Материал и методы

Эффективность комплексной терапии L-Тироксином и янтарной кислотой как корректора эндотелиальной дисфункции (Ремаксол плюс Мексидол) оценена у 116 пациенток с первичным гипотиреозом. Средний возраст – 52,4 ± 8,6 года. Подавляющее большинство были трудоспособного возраста – 102 (87,93%). Гипотиреоз чаще встречался у женщин от 40 до 70 лет – 39 (39,62%), от 30 до 40 лет – 25 (21,55%), от 20 до 29 лет – 21 (18,10%).

Больные были разделены на четыре группы в зависимости от примененной комплексной терапии. Пациентки первой группы (n = 37) наряду с традиционным лечением получали Ремаксол, второй группы (n = 28) – Мексидол в форме таблеток, третьей группы (n = 24) – Ремаксол и Мексидол. Группу сравнения составили 27 женщин, которые получали традиционную терапию L-Тироксином. В начале исследования доза L-Тироксина была для всех одинаковой – 50 мг. В дальнейшем она изменялась в зависимости от субкомпенсации или декомпенсации гипотиреоза.

У участниц исследования определяли основные клинические лабораторные показатели гипотиреоза, а также качество жизни по опроснику Short Form 36 (SF-36). Данный инструмент позволяет оценить физическое функционирование (Physical Functioning – PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP), интенсивность боли (Bodily Pain – BP), общее состояние здоровья (General Health – GH), жизненную активность (Vitality – VT), социальное функционирование (Social Functioning – SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE), психическое здоровье (Mental Health – MH).

Результаты

Продолжительность лечения в первой группе составила 16,3 ± 1,2 дня, во второй – 17,6 ± 1,4, в третьей – 14,1 ± 1,2, в четвертой – 20,6 ± 2,0 дня. Различия между продолжительностью лечения в первой и четвертой, второй и четвертой, третьей и четвертой группах оказались статистически достоверными ($p > 0,001$). Наиболее значительная длительность лечения была в четвертой группе ($p > 0,05$). Между величинами анализируемых показателей в первой и второй группах статистически достоверных различий не получено ($p < 0,5$).

Изменение основных симптомов гипотиреоза, в том числе функции центральной нервной системы, на фоне комплексного лечения представлено в табл. 1.

Включение в комплексное лечение Ремаксола и Мексидола способствовало исчезновению или уменьшению выраженности симптомов гипотиреоза. В частности, исходно депрессия бы-

Таблица 1. Количество больных с положительной симптоматикой гипотиреоза в разных группах, абс. (%)

Симптом	Первая группа		Вторая группа		Третья группа		Четвертая группа	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения	исходно	после лечения	исходно	после лечения
Депрессия	37 (100,00)	9 (24,32)	28 (100,00)	7 (25,93)	24 (100,00)	6 (25,00)	27 (96,43)	11 (39,29)
Плаксивость	36 (97,30)	8 (21,62)	27 (96,42)	5 (17,85)	24 (100,00)	5 (20,83)	26 (92,86)	10 (35,71)
Слабость	33 (89,19)	8 (21,62)	23 (82,14)	5 (17,85)	22 (91,67)	5 (20,83)	25 (89,29)	11 (39,29)
Ослабление памяти	29 (78,38)	7 (18,92)	21 (75,00)	6 (21,42)	21 (87,50)	4 (16,67)	22 (78,57)	10 (35,71)
Снижение трудоспособности	26 (70,27)	5 (13,51)	21 (75,00)	5 (17,85)	17 (70,83)	3 (12,50)	19 (67,86)	8 (28,57)
Нарушение сна	21 (56,76)	4 (10,81)	18 (64,28)	3 (10,71)	14 (58,33)	2 (8,33)	16 (57,14)	7 (25,00)
Раздражительность	19 (51,35)	3 (8,11)	15 (53,57)	2 (7,14)	13 (54,17)	2 (8,33)	15 (53,57)	6 (21,43)
Головная боль	13 (35,14)	3 (8,11)	11 (39,28)	2 (7,14)	9 (37,50)	2 (8,33)	10 (35,71)	6 (21,43)
Гипотермия	9 (24,32)	2 (5,41)	6 (21,42)	1 (3,57)	6 (25,00)	1 (4,17)	6 (21,43)	6 (21,43)

ла диагностирована практически у всех больных. По окончании лечения доля пациентов с депрессией в основных группах была меньше, чем в группе сравнения – 24,32, 25,93, 25,00 и 39,29% соответственно (см. табл. 1).

На фоне лечения зарегистрировано улучшение всех критериев оценки качества жизни пациентов: физической, психологической и социальных его составляющих (табл. 2).

К концу первой недели пациенты отмечали улучшение общего состояния: повышение сил, бодрости и энергии.

Прежде всего на фоне терапии, в большинстве случаев с первых ее дней, повышались физические возможности пациентов. Наиболее значимым было улучшение ролевого функционирования, тесно связанного с физическим состоянием пациента, – повышение возможности выполнения повседневных обязанностей, что было чрезвычайно важно для женщин и повышало их оценку общего состояния здоровья [10].

Опережающим показателем эффективности курсовой терапии было улучшение ролевого функционирования. Оно напрямую связано с эмоциональным состоянием (RE), влияющим на способность собраться для выполнения повседневной деятельности и т.п. Наиболее отсроченной по времени была динамика психического здоровья – отмечалась только через три – шесть недель, когда уменьшились психосоматические расстройства.

Установлено, что при гипотиреозе страдают многие функции печени, в том числе белковосинтетическая [11]. Изучение концентрации общего белка плазмы свидетельствовало о наличии у всех пациенток гипопротеинемии. Так, исходный уровень белка в первой группе составлял 63,90 ± 0,61 г/л, во второй – 63,50 ± 0,52 г/л, в третьей – 64,60 ± 0,49 г/л, в четвертой – 64,00 ± 0,51 г/л. Статистическая обработка данных подтвердила незначительные и статистически недостоверные различия в группах по данному показателю ($p > 0,5$). По окончании комплексной терапии концентрация общего белка плазмы в первой группе повысилась до 71,10 ± 0,58 г/л, во второй – до 72,20 ± 1,90 г/л, в третьей – до 69,20 ± 0,48 г/л, в четвертой – до 71,4 ± 0,53 г/л. Эти результаты статистически достоверно отличались от исходных ($p < 0,001$ для всех групп). При анализе данных, полученных на фоне лечения, выявлены достоверные отличия показателей третьей группы ($p < 0,01$ ко всем группам) (табл. 3).

Исследование белковых фракций свидетельствовало об исходной гипоальбуминемии у всех больных гипотиреозом. Во всех группах средний уровень альбуминов составил 45,40 ± 0,54%. По окончании комплексного лечения в первой группе он возрос до 54,30 ± 0,63%, во второй – до 56,60 ± 0,58%, в третьей – до 52,20 ± 0,68%, в четвертой – до 48,00 ± 0,62% ($p < 0,001$). Однако в четвертой группе данный показатель оказался значительно меньше, чем в трех других ($p > 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$). Приросту альбуминов сопутствовало снижение количества глобулинов α_1: в первой группе – с 4,60 ± 0,06 до 4,30 ± 0,09%, во второй – с 4,50 ± 0,07 до 4,10 ± 0,07%, в третьей – с 4,60 ± 0,08 до 4,20 ± 0,06%, в четвертой – с 4,50 ± 0,08 до 4,20 ± 0,08%, что является статистически достоверным ($p_{1-3} < 0,001$).

Во всех группах лечение способствовало статистически достоверному снижению содержанию глобулинов β ($p < 0,001$) – с 13,90 ± 0,26 до 11,00 ± 0,27%, с 13,80 ± 0,22 до 10,90 ± 0,26, с 13,80 ± 0,24 до 10,70 ± 0,27 и с 13,90 ± 0,20 до 11,70 ± 0,29% соответственно. Достоверных различий результатов между первой, второй и третьей группами не получено ($p < 0,1$), однако они были существенными по сравнению с результатами четвертой группы ($p < 0,01$).

Таблица 2. Влияние трехмесячной курсовой терапии на показатели SF-36, балл (M ± m)

Показатель SF-36	До лечения	После лечения	p
PF	49,8 ± 23,1	59,8 ± 18,9	0,02
RP	12,5 ± 24,3	30,8 ± 30,6	0,01
BP	39,4 ± 16,9	54,5 ± 18,8	0,04
GH	32,7 ± 21,1	45,5 ± 19,5	0,01
VT	40,2 ± 17,8	54,8 ± 16,3	0,001
SF	58,3 ± 24,4	73,7 ± 14,5	0,01
RE	27,2 ± 38,8	45,0 ± 41,1	0,09
MH	53,6 ± 15,3	67,8 ± 13,6	0,001

Таблица 3. Динамика уровня общего белка в крови и его фракций в разных группах

Симптом	Первая группа (1)		Вторая группа (2)		Третья группа (3)		Четвертая группа (4)	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения	исходно	после лечения	исходно	после лечения
Общий белок, г/л	63,90 ± 0,61	71,10 ± 0,58 $p_1 < 0,001$	63,50 ± 0,52	72,80 ± 0,62 $p_2 < 0,001$ $p_1 > 0,1$	64,60 ± 0,49	71,40 ± 0,53 $p_3 < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	64,00 ± 0,51	69,20 ± 0,48 $p_4 < 0,01$ $p_1 < 0,5$ $p_2 < 0,1$ $p_3 < 0,01$
Альбумины, %	45,90 ± 0,51	54,30 ± 0,63 $p_1 < 0,001$	45,20 ± 0,49	56,60 ± 0,58 $p_2 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	45,30 ± 0,52	52,20 ± 0,68 $p_3 < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	45,00 ± 0,62	48,00 ± 0,62 $p_4 < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Глобулины, %:								
α_1	4,60 ± 0,60	4,30 ± 0,09 $p_1 < 0,001$	4,50 ± 0,07	4,10 ± 0,07 $p_2 < 0,001$ $p_1 > 0,01$	4,60 ± 0,08	4,20 ± 0,06 $p_3 < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	4,50 ± 0,08	4,20 ± 0,08 $p_4 < 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,1$
α_2	6,80 ± 0,10	6,70 ± 0,11 $p_1 < 0,1$	6,70 ± 0,11	6,80 ± 0,11 $p_2 < 0,1$ $p_1 > 0,1$	6,70 ± 0,09	6,60 ± 0,10 $p_3 < 0,05$ $p_1 < 0,1$ $p_2 < 0,05$	6,70 ± 0,10	6,40 ± 0,13 $p_4 < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$
β	13,90 ± 0,26	11,00 ± 0,27 $p_1 < 0,001$	13,80 ± 0,22	10,90 ± 0,26 $p_2 < 0,001$ $p_1 > 0,1$	13,80 ± 0,24	10,70 ± 0,27 $p_3 < 0,001$ $p_1 < 0,1$ $p_2 < 0,1$	13,90 ± 0,20	11,70 ± 0,29 $p_4 < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
γ	29,80 ± 0,47	23,70 ± 0,64 $p_1 < 0,001$	30,60 ± 0,53	24,40 ± 0,68 $p_2 < 0,001$ $p_1 > 0,01$	29,20 ± 0,49	28,50 ± 0,58 $p_3 < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	30,20 ± 0,54	29,70 ± 0,53 $p_4 < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$

Уровень глобулинов γ снизился значительно и статистически достоверно в первой и во второй группах – с 29,80 ± 0,47 до 23,70 ± 0,64 и с 30,60 ± 0,53 до 24,40 ± 0,68% соответственно. В третьей группе он уменьшился с 29,20 ± 0,49 до 28,50 ± 0,58%, в четвертой – с 30,20 ± 0,54 до 29,70 ± 0,53%. Статистическая обработка результатов показала, что в третьей группе снижение концентрации глобулинов γ было незначительным и статистически недостоверным ($p_3 < 0,5$), в четвертой группе она практически не изменилась ($p_4 < 0,5$).

Анализ содержания эритроцитов и гемоглобина в крови больных с гипотиреозом свидетельствовал о положительной динамике на фоне лечения. Оно достоверно увеличилось относительно исходных показателей в трех основных группах ($p < 0,005$). В группе сравнения изменения были незначительными и статистически недостоверными ($p < 0,5$). Так, в первой группе количество эритроцитов увеличилось с 4,12 ± 0,20 до 4,56 ± 0,21 × 10/л, во второй – с 4,11 ± 0,23 до 4,54 ± 0,22 × 10/л, в третьей – с 4,08 ± 0,22 до 4,43 ± 0,20 × 10/л ($p < 0,5$ между группами). В четвертой группе динамика была незначительной – с 4,09 ± 0,20 до 4,19 ± 0,23 × 10/л ($p < 0,5$). Уровень гемоглобина в первой группе возрос с 116,50 ± 3,80 до 132,36 ± 2,10 г/л, во второй – с 114,26 ± 3,60 до 134,81 ± 2,00 г/л, в третьей – с 114,58 ± 3,50 до 127,08 ± 2,30 г/л ($p < 0,5$ между группами). Положительная динамика в отношении данного показателя отмечалась и в четвертой группе. Однако увеличение концентрации гемоглобина было незначительным и статистически недостоверным – с 115,29 ± 3,80 до 116,71 ± 2,10 г/л ($p < 0,5$).

Таким образом, применение Ремаксола и Мексидола у пациентов с первичным гипотиреозом и ведущей коморбидной патологией печени и центральной нервной системы способствовало улучшению результатов лечения [5].

Заключение

Использование препарата Ремаксол у больных первичным гипотиреозом способствует повышению эффективности проводимой заместительной терапии левотироксином натрия и более раннему уменьшению симптомов гипотиреоза, предотвращает прогрессирование коморбидной патологии.

Добавление Мексидола к стандартной терапии способствует более быстрому восстановлению неврологических функций, а также повышению адаптации пациентов в быту. На фоне приема препарата снижаются утомляемость, ощущение слабости, раздражительность, тревожность, подавленность, депрессия.

Кроме того, Мексидол улучшает функцию печени, в частности белковосинтетическую.

Полученные в ходе исследования результаты позволяют рекомендовать препараты янтарной кислоты Ремаксол и Мексидол для включения в комплексную терапию пациентов с первичным гипотиреозом и коморбидной патологией.

Литература

1. *Моргунова Т.Б., Мануйлова Ю.А., Мадиярова М.Ш. и др.* Качество жизни пациентов с гипотиреозом // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2010. Т. 6. № 2. С. 62–67.
2. *Saravanan P., Chau W.F., Roberts N. et al.* Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2002. Vol. 57. № 5. P. 577–585.
3. *Олифирова О.С., Трынов Н.Н.* Послеоперационный гипотиреоз // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2015. Т. 174. № 1. С. 20–22.
4. *Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Гипотиреоз. Руководство для врачей. М., 2004.
5. *Стяжкина С.Н.* Коморбидность в хирургической практике. Saarbruker, Deutschland LAP LAMBERT: Academic Publishing, 2015.
6. *Стяжкина С.Н., Чернышова Т.Е., Леднева А.В. и др.* Послеоперационный гипотиреоз // Научный медицинский вестник. 2015. № 2. С. 35–43.
7. *Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В.* Ремаксол: механизмы действия и применения в клинической практике. Часть 2 // Архивъ внутренней медицины. 2016. Т. 6. № 3. С. 8–18.
8. *Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В.* Ремаксол: механизмы действия и применения в клинической практике. Часть 1 // Архивъ внутренней медицины. 2016. Т. 6. № 2. С. 16–21.
9. *Андреева Н.Н.* Экспериментальные и клинические аспекты применения Мексидола при гипоксии // Медицинский альманах. 2009. № 4 (9). С. 193–196.
10. *Собенников В.С., Белалов Ф.И.* Соматизация и психосоматические расстройства: монография. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010.
11. *Терещенко И.В.* Возможности оптимизации лечения гипотиреоза // Актуальные проблемы эндокринной хирургии. Материалы 28-го симпозиума по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». Саранск, 2018. С. 109–117.

Clinical Aspects of Remaxol and Mexidol Efficiency in Complex Treatment of Primary Hypothyroidism

Ye.V. Korovkina, A.Ye. Shklyayev, MD, PhD, Prof., S.N. Styazhkina, MD, PhD, Prof., T.Ye. Chernyshova, MD, PhD, Prof., V.V. Tikhonova, PhD, Sh.A. Kazymova, D.D. Burdukova, D.O. Turbin

Izhevsk State Medical Academy

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

Research objective: *to estimate efficiency of treatment with medicines Remaxol and Mexidol, in patients with the comorbid pathology of hypothyroidism assisted by dysfunction of a liver and psychosomatic frustration.*

Material and Methods. *In the research were included 116 patients with primary hypothyroidism, assisted by disorders of functions of a liver and central nervous system. They were divided into 4 groups depending on the applied complex therapy, with studying of the main clinical symptoms of hypothyroidism, laboratory data and as well the quality of patient' life.*

Results. *In the analysis of clinical symptoms the depression was found in 98% of cases, but after the carried-out treatment in I group it amounted to 24.32%, in II – 25.93%, in III – 25.00%. The same sign in IV group was found in 96.43% of patients, and by the end of complex treatment remained at level of 39.29%.*

In most cases the patient's life quality improved in the first days of therapy that could be observed by the increase of physical capacities.

Studying of concentration of crude protein of plasma showed hypoproteinemia in patients taking part in the research. After the end of complex therapy the increase in crude protein concentration in I group up to 71.10 ± 0.58 g/l, in II – to 72.20 ± 1.90, in III – to 69.20 ± 0.48 and in IV – to 71.40 ± 0.53 was noted that had essential and statistically reliable differences from initial indicators ($p < 0.001$ for all groups).

In the analysis of the data obtained after the end of treatment reliable differences of indicators of III group are revealed (to all groups $p < 0.01$).

The maintenance of erythrocytes and hemoglobin authentically increased from initial in groups I, II and III ($p < 0.005$), in IV group the changes were not statistically reliable ($p < 0.5$). Hemoglobin level in I group increased from 116.50 ± 3.80 up to 132.36 ± 2.10 g/l, in II – from 114.26 ± 3.60 to 134.81 ± 2.00, in III – with 114.58 ± 3.50 to 127.08 ± 2.30 ($p < 0.5$ between groups), in IV group its concentration grew slightly from 115,29 ± 3,80 to 116.71 ± 2.10 g/l ($p < 0.5$).

Conclusions. *Thus, use of drugs Remaxol and Mexidol for the treatment of patients with primary hypothyroidism promotes elimination of symptoms, allows increasing of clinical performance of the carried-out replacement therapy by thyroxine and at an earlier time frames to reach compensation stage and as well to stop the comorbid pathology progression. In addition, Mexidol and Remaxol have antioxidant activity and improve the function of a liver, and in particular, synthesis of proteins.*

Key words: *primary hypothyroidism, comorbid pathology, Remaxol, Mexidol*

18–19 октября 2019, Москва

Azimut Отель Олимпик

КИНК2019

VI КУРС

по лечению критической ишемии нижних конечностей

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Эндоваскулярные, открытые и гибридные реваскуляризирующие вмешательства у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) и синдромом диабетической стопы (СДС)
- Лечение ран и трофических язв у пациентов с КИНК и СДС
- Лекарственная терапия сахарного диабета, ишемической болезни сердца и почечной недостаточности у пациентов с КИНК
- Реабилитация пациентов после сосудистых вмешательств и лечение перемежающейся хромоты
- Опции высокотехнологичного оборудования для периферических сосудистых вмешательств
- Лучевая диагностика поражений сосудистого русла у пациентов с КИНК
- Мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с КИНК

Организаторы

Сеченовский Университет

Ассоциация интервенционного лечения боли

ЦЭЛТ

Центр лечения критической ишемии

РНОИК Российское Научное Общество Интервенционных Кардиоангиологов

Контакты

Светлана Князева / тел. +7(495) 646-01-55, доб. 116 /
e-mail: kink@ctogroup.ru

www.kink-conference.ru

Реклама

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

Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

Оптимальная инсулинотерапия требует оптимальной титрации дозы

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: *Мкртумян А.М.* Оптимальная инсулинотерапия требует оптимальной титрации дозы // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 22. С. 26–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-22-26-33

Статья посвящена роли своевременной инициации инсулинотерапии для эффективной коррекции гликемии – основной причины развития сосудистых и других осложнений сахарного диабета (СД). Коррекция гликемии у большинства пациентов с СД 2 типа начинается с изменения образа жизни и приема одного или нескольких пероральных сахароснижающих препаратов. Однако по мере прогрессирования заболевания возникает необходимость в назначении инсулина. С учетом данных о взаимосвязи между состоянием компенсации углеводного обмена и частотой сосудистых осложнений, а также эффективной защитой бета-клеток инсулинотерапия при наличии показаний остается наиболее эффективным вариантом лечения СД 2 типа и единственным патогенетически обоснованным и жизненно необходимым – при СД 1 типа. В то же время, согласно результатам исследования A1chieve в России, у пациентов при инициации базальной инсулинотерапии средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составлял 9,7%, готовыми смесями – 10,1%, базис-болюсной терапии – 10,4%. Эти данные свидетельствуют о том, что у эндокринологов сложилось мнение о необходимости начинать инсулинотерапию только при уровне HbA1c > 9,0%.

Ключевые слова: *сахарный диабет, аналоги инсулина, гларгин, Туджео СолоСтар, деглудек, титрация инсулина*

Введение

Прогнозы экспертов Международной федерации диабета остаются неутешительными в отношении динамики заболеваемости сахарным диабетом (СД), несмотря на то что они всегда отличались оптимистичностью, а реальные цифры оказывались на десятки миллионов больше предполагаемых. Возрастание популяции больных СД, прежде всего СД 2 типа, и частоты его хронических осложнений – одна из актуальных проблем здравоохранения, с которыми сегодня сталкивается мировое сообщество. Скачкообразное увеличение распространенности данной патологии вносит существенный вклад в увеличение общих расходов [1].

Сахарный диабет – коварное заболевание, которое дает о себе знать, когда развиваются осложнения. У больных, плохо контролирующих свое состояние, очень высока частота инфаркта миокарда, мозгового инсульта, слепоты, почечной недостаточности и гангрены нижних конечностей. В связи с этим оптимизация подходов к фармакотерапии сахарного диабета является приоритетной задачей современной медицины.

Практически все международные и национальные рекомендации по инициации коррекции гликемии у пациентов с СД 2 типа указывают на необходимость начинать с изменения образа жизни и приема одного или нескольких пероральных сахароснижающих препаратов. Однако по мере прогрессирования заболевания фаза гиперсекреции инсулина сменяется фазой истощения, что приводит к дефициту инсулина. В этот период инсулинотерапия становится необходимостью. С учетом полученных данных о связи между состоянием компенсации углеводного обмена и частотой сосудистых осложнений, а также эффективной защитой бета-клеток от воздействия глюкозо- и липотоксичности инсулинотерапия при наличии показаний считается наиболее эффективным методом у пациентов с СД 2 типа и единственным патогенетически обоснованным и жизненно необходимым – у больных СД 1 типа.

Интерес к определению оптимального лечения СД 2 типа постоянно растет, что подтверждается появлением инновационных как пероральных, так и инсулиновых препаратов. Его конечной целью является предотвращение отдаленных осложнений СД и снижение смертности. Важным средством

для этого служит улучшение и поддержание гликемического контроля с течением времени. К сожалению, это непростая задача из-за прогрессирующего течения заболевания. Таким пациентам требуется своевременная оптимизация лечения и в большинстве случаев – назначение инсулина [2].

Своевременному назначению инсулина препятствует ряд надуманных барьеров. Промедление в свою очередь чревато как длительной хронической гипергликемией, так и ее выраженной вариабельностью. Исследование A1chieve в России показало, что у пациентов при инициации базальной инсулинотерапии средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составил 9,7%, готовыми смесями – 10,1%, базис-болюсной терапии – 10,4%. Эти результаты свидетельствуют о том, что инсулинотерапию, как правило, назначают при уровне HbA1c > 9,0% [3]. Согласно данным B.R. Shah и соавт., даже если лечением управляют врачи-специалисты, его оптимизируют менее половины пациентов с высоким уровнем HbA1c [4]. Необходимо отметить, что в этом исследовании врачи-специалисты более активно назначали инсулин, чем врачи первичной медицинской помощи. Исследование A1chieve, проведенное P. Home и соавт., продемонстрировало, что средний HbA1c на момент инициации терапии инсулином составлял 9,5%, у 90,0% пациентов с СД уже было какое-то осложнение [5]. В данное наблюдательное неинвазивное исследование было включено более 66 000 лиц с диабетом, начавших или перешедших на аналогичную терапию инсулином.

Кроме того, показания к инициации лечения инсулином плохо определены в руководствах и подлежат обсуждению из-за широкого спектра мнений [6]. По сути, нет конкретной точки, с которой должна начинаться инсулинотерапия. В качестве одного из рациональных подходов может быть предложено рассмотрение некоторых клинических сценариев. Сроки старта терапии инсулином могут быть следующими [2]:

- во время установления диагноза или сразу после него;
- при усугубляющих течение диабета иных заболеваниях;
- в ходе планового амбулаторного лечения диабета.

Необходимо отметить, что последние годы показания к инсулинотерапии при СД 2 типа значительно расширились. Так, показаниями к ней являются недостаточность функции бета-клеток поджелудочной железы, выраженная глюкозотоксичность, непереносимость и недостаточная эффективность пероральных сахароснижающих препаратов [6, 7]. Согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета, терапия базальным инсулином признана терапией первого ряда при недостаточном контроле СД 2 типа в связи с более низким риском развития гипогликемий и прибавкой массы тела [8].

Инсулинотерапия при СД 2 типа: преимущества и недостатки

Эффект инсулина при СД 2 типа с момента постановки диагноза был оценен в ряде клинических исследований, в частности в проспективном исследовании сахарного диабета в Великобритании (UKPDS) и снижения исходов при начальном вмешательстве гларгином (ORIGIN) [9, 10].

Согласно результатам исследования UKPDS, ранний и постоянный контроль уровня глюкозы способствовал уменьшению риска микрососудистых осложнений и улучшению сердечно-сосудистого прогноза [11, 12].

Кроме того, улучшение гликемического контроля с помощью инсулина связано с улучшением самочувствия пациента, даже если целевые значения HbA1c не достигнуты [13].

Доказательная база в отношении старта терапии инсулином у больных СД 2 типа представлена в таблице [2].

Нежелательные эффекты инсулинотерапии, такие как увеличение массы тела и эпизоды гипогликемии, можно минимизировать за счет коррекции питания, уровня физической активности [5] и бо-

Доказательная база в отношении старта инсулинотерапии при СД 2 типа

Источник и убедительность доказательств	Полученные данные
Убедительные доказательства наблюдательных и рандомизированных клинических исследований, а также результаты рутинной клинической практики	Секреторная способность инсулина со временем ухудшается Инсулин улучшает гликемический контроль Улучшенный контроль гликемии улучшает HRQoL LADA-фенотип ассоциируется с необходимостью ранней инсулинотерапии
Доказательства рандомизированных клинических исследований переменного качества	Результаты острого заболевания улучшаются, если гликемический контроль лучше Долгосрочные медицинские исходы улучшаются за счет лучшего контроля гликемии Гликемический контроль (HbA1c < 7%) трудно достичь и поддерживать с помощью инсулина Инсулин успешно применяется в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами и агонистами рецепторов ГПП-1
Общие знания и опыт работы	Инсулин лечит и предупреждает кетоацидоз Высокая гипергликемия предрасполагает к инфекции Нерешительность врачей на старте инсулинотерапии является основным препятствием для назначения инсулина Предпочтения пациента и взгляды на инъекционную терапию заметно различаются Инсулинотерапия может быть быстро адаптирована к изменениям во время острого заболевания Инсулин имеет потенциально мощные анаболические эффекты (лечение ран и т.д.)

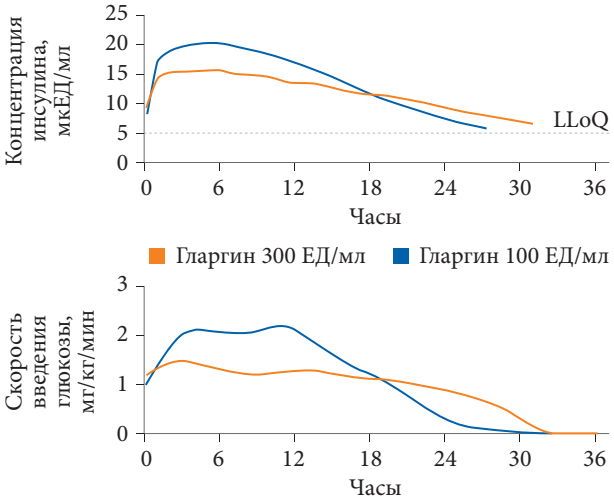
Примечание. HRQoL (Health-Related Quality of Life) – качество жизни, связанное со здоровьем.

лее разумного подхода к выбору индивидуальных целей терапии – в зависимости от возраста, наличия осложнений и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В краткосрочных исследованиях, в которых сравнивали разные инсулины, установлено, что высокий процент лиц с диагностированным сахарным диабетом 2 типа, плохо контролируемым пероральными препаратами, могут достигать целевой гликемии без высоких показателей гипогликемии [14–16].

Использование базальных инсулинов с меньшей вариабельностью, более продолжительным периодом действия, стабильным высвобождением из подкожно-жировой клетчатки является предпочтительным в силу низкого риска развития гипогликемии [17].

Так, в исследовании ORIGIN инсулинотерапия применялась лицами с недавно диагностированным сахарным диабетом 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [10]. При продолжении предшествующей пероральной терапии и систематической титрации базального инсулина (гларгина) глюкозу натощак удавалось поддерживать на нормальном уровне (< 5,3 ммоль/л), HbA1c ≤ 6,3% более шести лет. Исследование ORIGIN показало, что, несмотря на поддержание очень хорошего гликемического контроля, использование инсулина было связано с увеличением массы тела всего лишь на 2,1 кг больше, чем при приеме пероральных препаратов, частота гипогликемии, требующей помощи, была весьма скромной (1% в год) и отсутствовали признаки увеличения риска озлокачествления или других серьезных нежелательных явлений.

Таким образом, можно утверждать, что доказательная база в отношении инсулина лучше, чем для любых других препаратов, снижающих уровень глюкозы, за исключением, возможно, метформина. Однако полученные данные не дают ответа на общие вопросы. Например, настало ли время начинать инсулинотерапию, следует ли рассматривать другие методы лечения [2]. Еще два вопроса: какой инсулин и какой режим введения следует выбирать? Важно подчеркнуть, что базальные инсулины имеют преимущества в отношении частоты инъекций и легкости титрации дозы [16, 18].



Примечание. LLoQ (Lower Limit of Quantification) – нижний предел количественного определения.

Рис. 1. Сравнение фармакокинетики (концентрации инсулина в крови) и фармакодинамики (сахароснижающего эффекта, оцениваемого по скорости инфузии глюкозы в ходе клэмп-теста) гларгина 100 ЕД/мл и гларгина 300 ЕД/мл в дозе 0,4 ЕД/кг/сут

Аналог базального инсулина длительного действия – гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®)

Гларгин 300 ЕД/мл, в настоящее время широко используемый в России, характеризуется меньшей вариабельностью, медленным высвобождением из преципитата препарата, минимальным риском эпизодов гипогликемии.

Туджео СолоСтар® обладает плавным фармакокинетическим профилем за счет более медленного и равномерного высвобождения из подкожного депо (рис. 1) [19]. Вследствие снижения объема вводимого инсулина длительность его действия увеличивается до 36 часов [20].

Оценка фармакологической активности инсулина гларгин 300 ЕД/мл проведена R.H. Becker и соавт. В ходе исследования пациентам с СД 1 типа (n = 50) вводили инсулин в дозе 0,4 ЕД/кг/сут в течение шести дней [21]. Выявлена низкая вариабельность концентраций инсулина. Медианное кумулятивное действие линейно увеличивалось в течение 24 часов, колебание средней концентрации составляло 3,3 (2,7–4,7) мкЕД/мл. Срединные вариабельность за 24 часа – 1,8 (1,6–2,1) мкЕД/мл, перепад – 0,8 (0,6–1,1) мкЕД/мл, колебание между максимальной и минимальной концентрацией в равновесном состоянии – 0,6 (0,4–0,8) мкЕД/мл. Средний показатель вариабельности за день достиг 17,4% с коэффициентом вариабельности действия между участниками 34,8%. Полученные данные свидетельствуют о том, что после введения инсулина гларгин 300 ЕД/мл наблюдались низкие колебания его концентраций с высоким уровнем воспроизводимости действия. Этот показатель оказался значительно ниже, чем у гларгина 100 ЕД/мл, который был равен 48% [22].

В другом исследовании R.H. Becker и соавт. изучили фармакокинетические и фармакодинамические профили инсулинов гларгин 300 и 100 ЕД/мл у пациентов с СД 1 типа (С-пептид плазмы < 0,3 нмоль/л) в равновесном состоянии после введения один раз в сутки в течение восьми дней [19]. Для этого использовали эугликемический клэмп. На восьмой день после введения последней дозы инсулинов в дозе 0,4 ЕД/кг эугликемия сохранялась в течение 32,7 и 28,7 часа соответственно. При введении гларгина 300 ЕД/мл в дозе 0,6 ЕД/кг – до 35,3 часа. Экспозиция гларгина 300 ЕД/мл по сравнению с экспозицией гларгина 100 ЕД/мл была более ровной на протяжении всего периода проведения клэмп-теста. При введении гларгина 300 ЕД/мл жесткий гликемический контроль (≤ 5,8 ммоль/л) удерживался на пять часов дольше, чем при использовании гларгина 100 ЕД/мл. Таким образом, в равновесном состоянии гларгин 300 ЕД/мл обладает более стабильным и пролонгированным фармакокинетическим профилем, чем гларгин 100 ЕД/мл.

Ровный профиль фармакокинетики и фармакодинамики, а также равномерное распределение концентрации в течение 24 часов в группе инсулина гларгин

300 ЕД/мл наблюдались при его применении как в дозе 0,4, так и в дозе 0,6 ЕД/кг/сут. Это свидетельствует о высокой воспроизводимости эффекта инсулина. Высокая воспроизводимость эффекта позволяет пациентам точнее подбирать дозу и самостоятельно осуществлять контроль гликемии [23]. Несмотря на то что инъекции инсулина не способны полностью заменить эндогенную выработку инсулина, идеальный базальный инсулин должен иметь стабильный фармакокинетический и фармакодинамический профиль. Менее выраженные колебания уровня глюкозы обеспечивают более предсказуемый суточный профиль и снижение риска гипогликемии. Как следствие, повышается приверженность терапии. До сегодняшнего дня сравнение гларгина 300 ЕД/мл и деглудека 100 ЕД/мл основывалось на данных прямых исследований их фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов с СД 1 типа, а также непрямых метаанализов клинических исследований [19, 24–26]. BRIGHT – первое рандомизированное клиническое прямое сравнительное исследование эффективности и безопасности гларгина 300 ЕД/мл и деглудека 100 ЕД/мл. Его целью было продемонстрировать не меньшую эффективность и безопасность в отношении снижения уровня HbA1c, а также частоты и встречаемости гипогликемии указанных препаратов у пациентов с СД 2 типа, не контролируемым неинсулиновыми сахароснижающими препаратами. В качестве первичной конечной точки выбрано изменение уровня HbA1c за 24 недели. Конечные точки для оценки безопасности включали встречаемость и частоту гипогликемий за данный период. Последний состоял из двух частей: титрации дозы препарата (с нулевой по 12-ю неделю) и поддержание дозы (с 13-й по 24-ю неделю). Участники исследования (n = 929) были рандомизированы в группу гларгина 300 ЕД/мл (n = 466) и группу деглудека 100 ЕД/мл (n = 463). Численность популяции с назначенным лечением в каждой группе – 462. Группы исследования были сопоставимы по исходным характеристикам. Наиболее часто используемыми неинсулиновыми препаратами были метформин (91,5%) и препараты сульфонилмочевины (65,7%). Исходный показатель HbA1c в группе гларгина 300 ЕД/мл составил 8,7%, деглудека 100 ЕД/мл – 8,6%. Через 24 недели в обеих группах рассматриваемый показатель снизился до 7,0%, разница средних наименьших квадратов (LS) – 0,05% (при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -0,15–0,05) (-0,6 [-1,7–0,6] ммоль/моль), что указывает на не меньшую эффективность гларгина по сравнению с деглудеком (p < 0,0001) (рис. 2). Доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c < 7,0% или

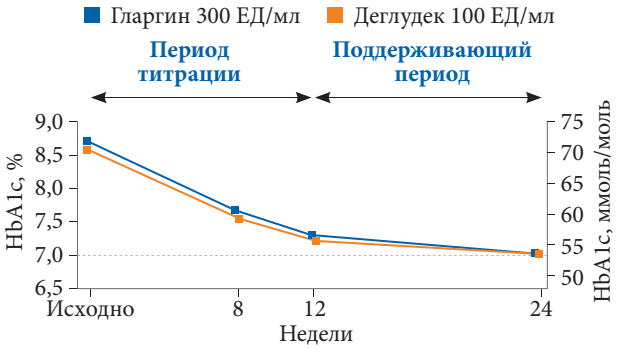


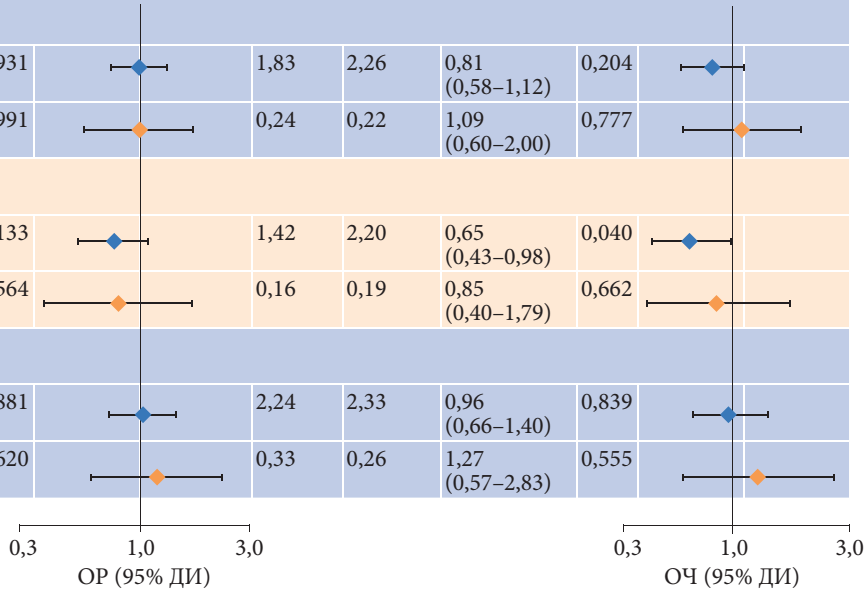
Рис. 2. Динамика уровня HbA1c в течение 24 недель лечения (M ± SE)

Гипогликемия	Пациенты, %						Количество событий, пациенто-год					
	гларгин 300 ЕД/мл	деглудек 100 ЕД/мл	ОР (95% ДИ)	p	в пользу гларгина 300 ЕД/мл ←	в пользу деглудека 100 ЕД/мл →	гларгин 300 ЕД/мл	деглудек 100 ЕД/мл	ОЧ (95% ДИ)	p	в пользу гларгина 300 ЕД/мл ←	в пользу деглудека 100 ЕД/мл →
Весь период исследования (24 недели)												
Подтвержденная ≤ 3,9 ммоль/л	66,5	69,0	0,88 (0,66–1,17)	0,371			9,34	10,83	0,86 (0,71–1,04)	0,130		
Подтвержденная < 3,0 ммоль/л	14,7	18,4	0,76 (0,53–1,08)	0,123			0,61	0,88	0,69 (0,45–1,08)	0,104		
Период титрации (0–12 недель)												
Подтвержденная ≤ 3,9 ммоль/л	47,4	54,3	0,74 (0,57–0,97)	0,030			8,08	10,47	0,77 (0,62–0,96)	0,023		
Подтвержденная < 3,0 ммоль/л	7,8	11,7	0,63 (0,40–0,99)	0,044			0,49	0,86	0,57 (0,34–0,97)	0,038		
Поддерживающий период (13–24 недели)												
Подтвержденная ≤ 3,9 ммоль/л	54,1	55,8	0,93 (0,72–1,22)	0,618			10,64	11,21	0,95 (0,76–1,19)	0,650		
Подтвержденная < 3,0 ммоль/л	9,8	11,2	0,86 (0,56–1,33)	0,505			0,73	0,91	0,81 (0,48–1,39)	0,448		

Примечание. ОР – отношение рисков, ОЧ – отношение частот.

Рис. 3. Гипогликемия в любое время суток в популяции оценки безопасности

Гипогликемия	Пациенты, %						Количество событий, пациенто-год					
	гларгин 300 ЕД/мл	деглудек 100 ЕД/мл	ОР (95% ДИ)	p	в пользу гларгина 300 ЕД/мл ←	в пользу деглудека 100 ЕД/мл →	гларгин 300 ЕД/мл	деглудек 100 ЕД/мл	ОЧ (95% ДИ)	p	в пользу гларгина 300 ЕД/мл ←	в пользу деглудека 100 ЕД/мл →
Весь период исследования (24 недели)												
Подтвержденная ≤ 3,9 ммоль/л	28,6	28,8	0,99 (0,74–1,32)	0,931			1,83	2,26	0,81 (0,58–1,12)	0,204		
Подтвержденная < 3,0 ммоль/л	6,1	6,1	1,00 (0,58–1,72)	0,991			0,24	0,22	1,09 (0,60–2,00)	0,777		
Период титрации (0–12 недель)												
Подтвержденная ≤ 3,9 ммоль/л	15,2	18,8	0,77 (0,54–1,08)	0,133			1,42	2,20	0,65 (0,43–0,98)	0,040		
Подтвержденная < 3,0 ммоль/л	2,8	3,5	0,80 (0,38–1,69)	0,564			0,16	0,19	0,85 (0,40–1,79)	0,662		
Поддерживающий период (13–24 недели)												
Подтвержденная ≤ 3,9 ммоль/л	21,4	21,0	1,03 (0,74–1,42)	0,881			2,24	2,33	0,96 (0,66–1,40)	0,839		
Подтвержденная < 3,0 ммоль/л	4,5	3,8	1,18 (0,61–2,29)	0,620			0,33	0,26	1,27 (0,57–2,83)	0,555		



Примечание. ОР – отношение рисков, ОЧ – отношение частот.

Рис. 4. Гипогликемия в ночные часы (с 00:00 до 05:59) в популяции оценки безопасности

целевого уровня HbA1c < 7,0% без подтвержденных гипогликемий (≤ 3,9 или < 3,0 ммоль/л) в любое время суток за 24 недели, в разных группах лечения была сопоставимой. Группы не различались по встречаемости и частоте подтвержденной гипогликемии (≤ 3,9 и < 3,0 ммоль/л) в любое время суток. Однако таковые в группе гларгина 300 ЕД/мл оказались ниже в период титрации дозы ($p < 0,05$) (рис. 3). Встречаемость и частота подтвержденной гипогликемии (≤ 3,9 и < 3,0 ммоль/л) в ночные часы (с 00:00 до 05:59) были сопоставимы в группах в течение всего периода терапии. Во время активной титрации дозы частота ночной подтвержденной гипогликемии (≤ 3,9 ммоль/л) была ниже в группе гларгина 300 ЕД/мл (номинальное значение $p < 0,05$) (рис. 4). К сильным сторонам настоящего исследования относятся прямой сравнительный рандомизированный дизайн и достаточная мощность для оценки первичной конечной точки – уровня HbA1c. Исследование было проведено эффективно с систематическим адекватным подбором дозы инсулина, большинство участников (с сопоставимыми исходными характеристиками) полностью выполнили его программу [27].

Титрация базального инсулина: как достичь баланса эффективности и безопасности

Большинству пациентов с СД 2 типа потребуется инсулинотерапия, которую со временем придется корректировать для поддержания достигнутых целей лечения. В крупных проспективных исследованиях установлено, что в клинической практике, как правило, не достигается оптимальный гликемический контроль и одним из препятствий для оптимальной инсулинотерапии является субоптимальная титрация дозы [28]. Активная титрация дозы сразу после инициации инсулинотерапии обычно связана с наибольшим увеличением доз инсулина, а также снижением уровня глюкозы плазмы и HbA1c. В большинстве случаев таковая требуется в первые 12 недель.

В 15 рандомизированных клинических исследованиях с использованием стратегии «до достижения цели» титрация дозы инсулина проводилась преимущественно в первые 12 недель (рис. 5) [29]. Так, доза инсулина с момента инициации терапии до 12-й недели увеличилась на 150%, в то время как с 12-й недели по 24-ю – всего на 2,5%. И эта тенденция наблюдалась при разных терапевтических режимах (рис. 6). Наиболее выраженный ответ отмечался в период титрации дозы инсулина (в первые 12 недель) у пациентов, получавших инсулин гларгин в комбинации с метформином (пять исследований), равно как и в комбинации с препаратами сульфонилмочевины (шесть исследований) или в комбинации с метформином плюс сульфонилмочевиной (девять исследований). Полученные в 15 рандомизированных клинических исследованиях данные однозначно свидетельствуют в пользу активной титрации дозы базального инсулина преимущественно в первые 12 недель для достижения целевых значений показателей углеводного обмена (HbA1c и глюкозы плазмы натощак) (рис. 6).

Анализ объединенных данных 15 рандомизированных клинических исследований показал, что гликемический ответ при титрации базального инсулина был более выражен на 12-й неделе (рис. 6). Уровень HbA1c с нулевой по 12-ю неделю снизился на 1,4%, с 12-й по 24-ю – на 0,2%. Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении глюкозы плазмы натощак. В первые 12 недель на фоне активной титрации дозы базального инсулина таковая снизилась на 4,1 ммоль/л, в то время как во вторые 12 недель – лишь на 0,2 ммоль/л.

Следует отметить, что эти данные перекликаются с результатами наблюдательного ретроспективного анализа, проведенного D. Mauricio и соавт. (2008–2012 гг.). В исследование было включено 40 627 пациентов с СД 2 типа на терапии пероральными сахароснижающими препаратами в комбинации с агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа или без таковых, начавших лечение базальным инсулином. Это были больные из Франции, Германии, Италии, Испании, Великобритании и США. Установлено, что если в первые три месяца цель терапии не достигается, то через 24 месяца также возможно недостижение уровня HbA1c ≤ 7,0%. Таким образом, данное наблюдение подтверждает, что гликемическая реакция в течение первых 12 недель терапии базальным инсулином является предиктором средне- и долгосрочного гликемического контроля [30].

K. Khunti и соавт. (2013) выделили две фазы инсулинотерапии. Первая фаза – начало терапии и титрация дозы. Соответствует первым 8–12 неделям после инициации инсулинотерапии. Вторая фаза – поддерживающая терапия. В этот период доза инсулина чаще всего остается стабильной, за исключением случаев, когда ее коррекция необходима по сообра-

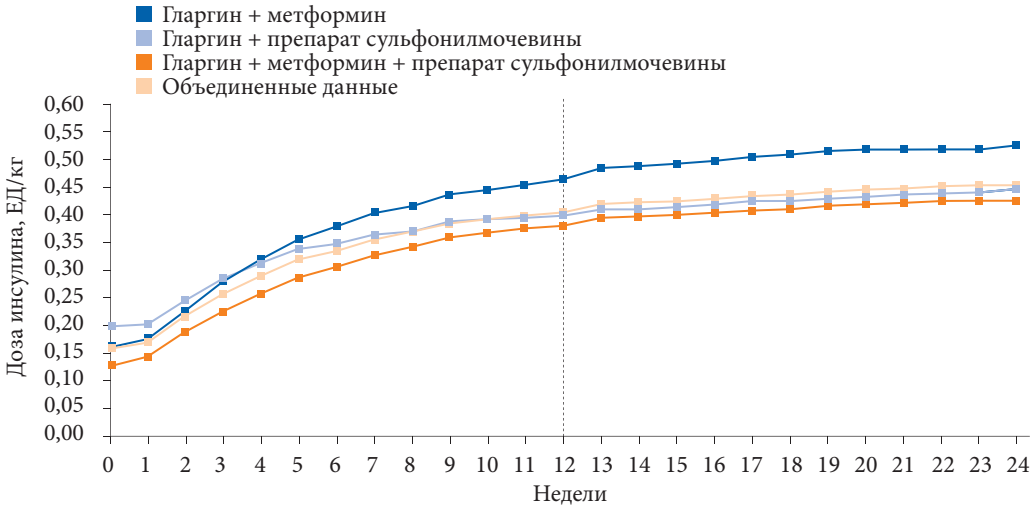


Рис. 5. Увеличение дозы инсулина для достижения метаболического контроля

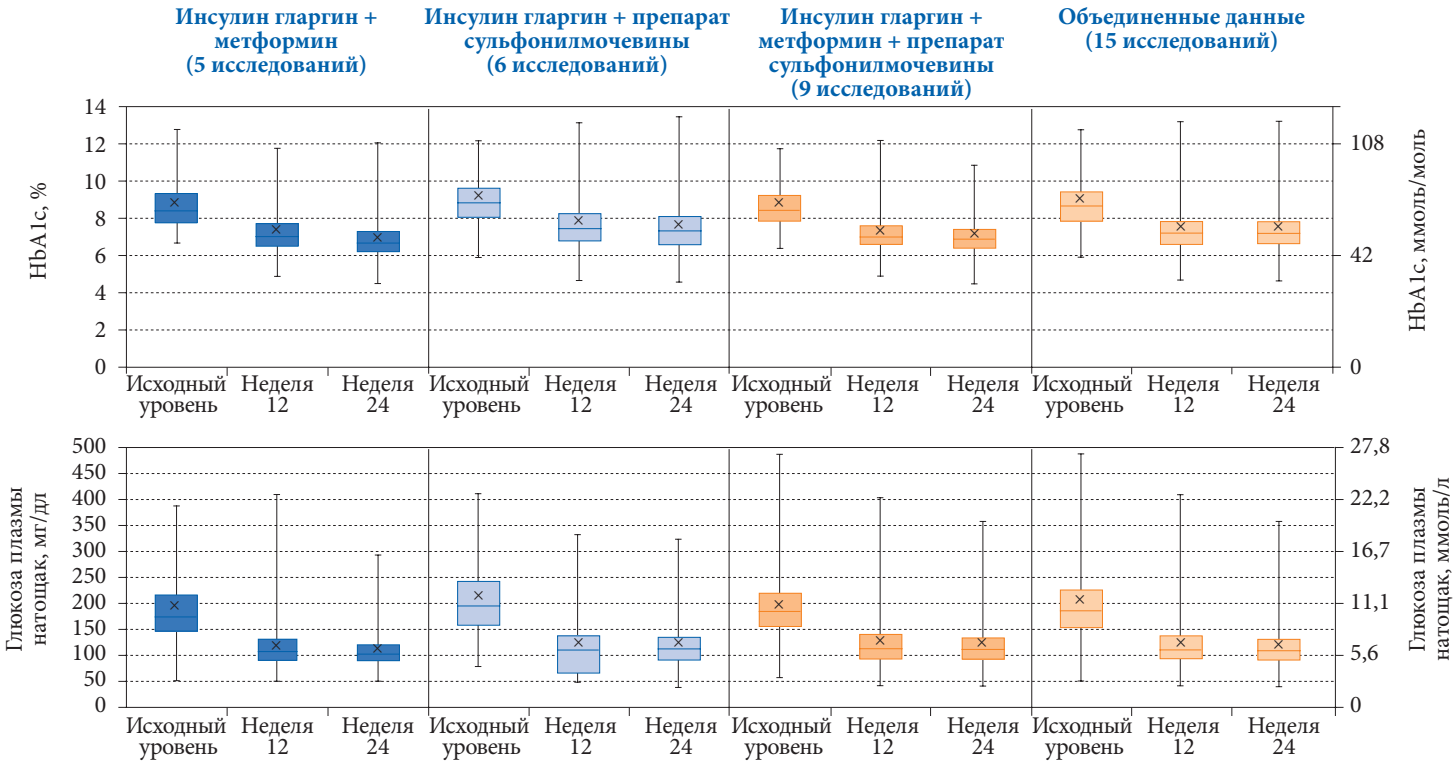


Рис. 6. Гликемический ответ в разные периоды титрации дозы инсулина

жениям безопасности (например, при гипогликемии) [29, 31, 32].

В клинической практике инерция при подборе дозы инсулина приводит к низкой частоте достижения целевых показателей гликемии, несмотря на использование упрощенных стратегий лечения [33]. Отсрочка с интенсификацией терапии на один год сопровождается повышением риска инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности [34], а устаревшая практика поддержания дисгликемии влияет на качество жизни пациентов [32].

Заключение

Гларгин 300 ЕД/мл обладает усовершенствованным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл, в частности более плавным действием. В исследовании с непрерывным мониторированием гликемии у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа гларгин 300 ЕД/мл в отличие от гларгина 100 ЕД/мл продемонстрировал менее выраженную вариабельность действия в период применения и в течение суток, снижая таким образом риск подтвержденной ночной или тяжелой гипогликемии. У лиц, ранее не получавших инсулин и с неадекватным контролем СД 2 типа, гларгин 300 ЕД/мл и деглудек 100 ЕД/мл обеспечивали сопоставимый гликемический контроль при сопоставимой частоте гипогликемий в течение всего периода исследования. При этом меньшая частота и доля пациентов с подтвержденными гипогликемиями в любое время суток отмечались в период титрации дозы инсулина гларгин 300 ЕД/мл. Основную часть процесса титрации базального инсулина следует проводить в среднем в первые 12 недель после инициации лечения (150,0 vs 12,5%). Наиболее выраженный гликемический ответ также наблюдался в первые 12 недель: HbA1c – 1,4 vs 0,2%, глюкоза плазмы натощак – 4,1 vs 0,2 ммоль/л. Аналогичные феномены в титрации и гликемическом контроле отмечались в первые 12 недель в рандомизированных клинических исследованиях и в условиях реальной практики.

Гликемический ответ на протяжении первых 12 недель терапии базальным инсулином является предиктором средне- и долгосрочного гликемического контроля.

Эффективная и безопасная титрация инсулина – ключ к достижению краткосрочных и долгосрочных исходов.

Литература

1. *American Diabetes Association.* Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012 // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 4. P. 1033–1046.
2. *Home P., Riddle M., Cefalu W.T. et al.* Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 6. P. 1499–1508.
3. *Шестакова М.В.* Программа A1chieve в России: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности начала и интенсификации инсулинотерапии с помощью аналогов инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших инсулин, в повседневной клинической практике // Сахарный диабет. 2012. № 1. С. 63–70.
4. *Shah B.R., Hux J.E., Laupacis A. et al.* Diabetic patients with prior specialist care have better glycaemic control than those with prior primary care // J. Eval. Clin. Pract. 2005. Vol. 11. № 6. P. 568–575.
5. *Home P., Naggar N.E., Khamseh M. et al.* An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A1chieve study // Diabetes Res. Clin. Pract. 2011. Vol. 94. № 3. P. 352–363.
6. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. № 6. P. 1364–1379.
7. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2015. № 18 (1S). С. 1–112.
8. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.
9. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
10. *ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H.C., Bosch J. et al.* Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. № 4. P. 319–328.
11. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
12. *Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
13. *Shah S., Zilov A., Malek R. et al.* Improvements in quality of life associated with insulin analogue therapies in people with type 2 diabetes: results from the A1chieve observational study // Diabetes Res. Clin. Pract. 2011. Vol. 94. № 3. P. 364–370.
14. *Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. et al.* The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 11. P. 3080–3086.
15. *Hermansen K., Davies M., Derezinski T. et al.* A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 6. P. 1269–1274.

16. *Yki-Järvinen H., Kauppinen-Mäkelin R., Tiikkainen M. et al.* Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study // Diabetologia. 2006. Vol. 49. № 3. P. 442–451.
17. *Owens D.R., Matfin G., Monnier L.* Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? // Diabetes Metab. Res. Rev. 2014. Vol. 30. № 2. P. 104–119.
18. *Dashora U.K., Sibal L., Ashwell S.G., Home P.D.* Insulin glargine in combination with nateglinide in people with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial // Diabet. Med. 2007. Vol. 24. № 4. P. 344–349.
19. *Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K. et al.* New insulin glargine 300 Units · mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units mL-1 // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 4. P. 637–643.
20. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар // grls rosminzdrav.ru (дата обращения 02.08.2016).
21. *Becker R.H., Nowotny I., Teichert L. et al.* Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17. № 3. P. 261–267.
22. *Heise T., Nosek L., Rønn B.B. et al.* Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes // Diabetes. 2004. Vol. 53. № 6. P. 1614–1620.
23. *Старостина Е.Г., Карпов Ю.А.* Новый препарат инсулина гларгина в концентрации 300 ЕД/мл: практические преимущества и кардиобезопасность // Атмосфера. Новости кардиологии. 2016. № 4. С. 14–18.
24. *Heise T., Nosek L., Bøttcher S.G. et al.* Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2012. Vol. 14. № 10. P. 944–950.
25. *Bailey T., Dahmen R., Pettus J. et al.* Insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) provides more stable and more evenly distributed steady-state pharmacodynamic/pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec in type 1 diabetes (T1DM) // Endocr. Pract. 2016. Vol. 23. ID 48A.
26. *Freemantle N., Chou E., Frois C. et al.* Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis // BMJ Open. 2016. Vol. 6. № 2. ID e009421.
27. *Rosenstock J., Cheng A., Ritzel R. et al.* More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/ml versus insulin degludec 100 Units/ml in insulin-naive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 10. P. 2147–2154.
28. *Garber A.J.* The importance of titrating starting insulin regimens in patients with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. Suppl. 5. P. 10–13.
29. *Owens D.R., Traylor L., Dain M.P., Landgraf W.* Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials // Diabetes Res. Clin. Pract. 2014. Vol. 106. № 2. P. 264–274.
30. *Mauricio D., Meneghini L., Seufert J. et al.* Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA // Diabetes Obes. Metab. 2017. Vol. 19. № 8. P. 1155–1164.
31. *Khunti K., Davies M.J., Kalra S.* Self-titration of insulin in the management of people with type 2 diabetes: a practical solution to improve management in primary care // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. № 8. P. 690–700.
32. *Russell-Jones D., Pouwer F., Khunti K.* Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20. № 3. P. 488–496.
33. *Khan H., Lasker S.S., Chowdhury T.A.* Exploring reasons for very poor glycaemic control in patients with type 2 diabetes // Prim. Care Diabetes. 2011. Vol. 5. № 4. P. 251–255.
34. *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. Vol. 14. ID 100.

Optimal Insulin Therapy Requires Titration to Optimal Dose

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

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

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

The article is devoted to the role of timely initiation of insulin therapy for effective correction of glycemia – the main cause of vascular and other complications. Correction of glycemia in most patients with type 2 diabetes mellitus (DM) begins with a change in lifestyle and taking one or more oral hypoglycemic agents. However, as the disease progresses, the necessity of insulin prescribing appears.
Taking into account the data on the connection between the state of carbohydrate metabolism compensation and the vascular complications frequency, as well as the effective beta-cells protection, insulin therapy in the presence of indications remains the most effective treatment option for type 2 diabetes and the only pathogenetically justified and vital – in type 1 diabetes. At the same time, according to the results of the A1chieve study in Russia, in patients with initiation of basal insulin therapy, the average level of glycated hemoglobin (HbA1c) is 9.7%, ready mixtures – 10.1%, basic bolus therapy – 10.4%. These data indicate that endocrinologists have the opinion that it is necessary to start insulin therapy only at the level of HbA1c > 9.0%.

Key words: *diabetes mellitus, insulin analogs, glargine, SoloStar Toujeo, degludec, titration of insulin*

[1] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

[2] Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

Влияние терапии ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 на углеводный и жировой обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением

А.С. Аметов, д.м.н., проф.[1], А.В. Жигарева[1], Е.Ю. Пашкова, к.м.н.[1, 2], З.Д. Рамазанова[1]

Адрес для переписки: Анна Викторовна Жигарева, kaskova_1990@mail.ru

Для цитирования: *Аметов А.С., Жигарева А.В., Пашкова Е.Ю., Рамазанова З.Д.* Влияние терапии ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 на углеводный и жировой обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 22. С. 34–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-22-34-38

Сердечно-сосудистая патология занимает лидирующие позиции среди причин смерти пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В связи с этим особого внимания заслуживают препараты, способные существенно уменьшить смертность и увеличить продолжительность жизни таких больных, в частности ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2.

В статье представлены результаты собственных наблюдений о влиянии ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 канаглифлозина на углеводный и жировой обмен у больных сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением, у которых отмечался неудовлетворительный контроль гликемии. Назначение канаглифлозина (в разных дозах) в комбинации с метформином через шесть месяцев привело к снижению показателей углеводного обмена и восстановлению физиологической секреции глюкозы, а также улучшению жирового обмена, ключевыми показателями которого являются лептин – гормон, уровень которого коррелирует с динамикой массы тела, и адипонектин, основной маркер метаболического здоровья. Терапия канаглифлозином в сочетании с метформином ассоциировалась с устранением глюкозо- и липотоксичности.

Ключевые слова: *сахарный диабет 2 типа, канаглифлозин, лептин, адипонектин, висцеральное ожирение*

Введение

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2 типа во всем мире неуклонно возрастает. Следовательно, будет увеличиваться количество лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. В настоящее время установлено, что СД 2 типа ассоциируется с наличием клинически выраженной сердечно-сосудистой патологии. У пациентов с СД 2 типа повышен риск развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, артериальной гипертензии. Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания признаны ведущей причиной смерти таких пациентов. Так, показатели смертности у страдающих СД в шесть – десять раз выше, чем у лиц без указанной патологии [1]. Именно поэтому внимание ученых и врачей направлено на поиск возможностей существенно уменьшить смертность и увеличить продолжительность

жизни больных СД 2 типа. Одним из таких инструментов могут стать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2).

В сентябре 2015 г. в Стокгольме были представлены результаты крупного рандомизированного клинического исследования EMPA-REG OUTCOME. Согласно полученным данным, на фоне терапии эмпаглифлозином риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта и инсульта) снизился на 14% [2].

Для оценки сердечно-сосудистых эффектов иНГЛТ-2 не менее важны результаты исследований CANVAS и CANVAS – Renal. В них изучалось влияние канаглифлозина на риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Препарат снижал риск наступления конечной комбинированной точки (смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта и инсульта) на 14% [3].

Положительное действие дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы доказано в исследовании фазы III DECLARE-TIMI 58. В частности, данный препарат снижал риск достижения первичной комбинированной точки – госпитализации по причине сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти на 17% [4].

Необходимо отметить, что механизмы, которые привели к подобным результатам, до конца не изучены. В настоящее время существует ряд концепций, объясняющих данный феномен.

В перечисленных выше исследованиях иНГЛТ-2 оказались эффективными не только в отношении показателей углеводного обмена и сердечно-сосудистой безопасности, но и продемонстрировали положительные негликемические эффекты – в частности, снижение массы тела, измеренной в килограммах. Увеличивая экскрецию глюкозы с мочой, они способствовали выведению из организма лишних калорий и, следовательно, снижению массы тела в среднем на 2 кг [5]. В условиях относительного дефицита глюкозы иНГЛТ-2 запускают процесс утилизации липидов и кетогенез в качестве преобладающего субстрата. Это метаболическое изменение является основным механизмом потери веса, опосредованной иНГЛТ-2. В то же время о влиянии иНГЛТ-2 на уровни адипонектина и лептина в плазме крови доказательств пока не получено. Тем не менее подобно Робин Гуду иНГЛТ-2 активируют неиспользованное богатство липидов и экономят «изнуренный метаболизм» глюкозы, уменьшая инсулинорезистентность и изменяя энергетический механизм в организме [6].

Анализируя возможные механизмы достижения впечатляющих сердечно-сосудистых исходов на фоне приема иНГЛТ-2, мы посчитали необходимым наряду с параметрами гликемического контроля и антропометрическими данными, такими как вес, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ), одномоментно изучить показатели, характеризующие жировой метаболизм. Основными среди них считаются лептин и адипонектин. Уровень первого четко коррелирует с динамикой массы тела. Второй является ключевым маркером метаболического здоровья.

Целью нашей работы стала оценка влияния ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 канаглифлозина на углеводный и жировой обмен у пациентов с СД 2 типа и висцеральным ожирением.

Клинический случай 1

Пациент Р., 67 лет, наблюдался у эндокринолога по поводу СД 2 типа. Патология выявлена в 2012 г. Больной принимал мет-

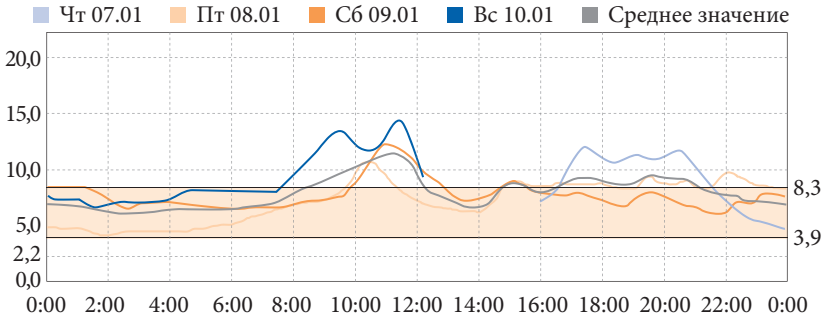


Рис. 1. Исходные результаты непрерывного мониторирования глюкозы в крови у пациента Р.

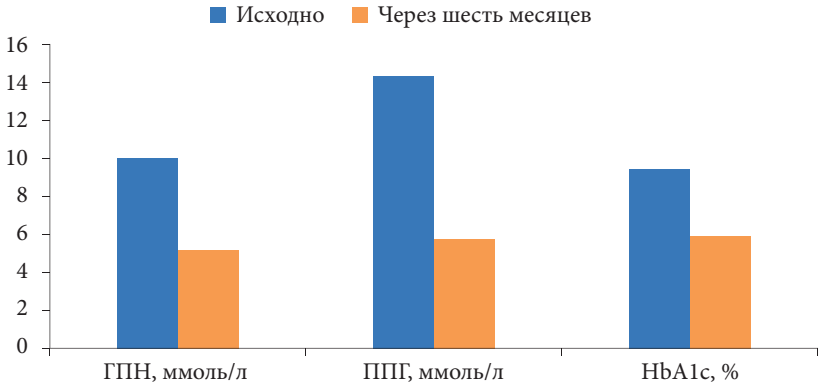


Рис. 2. Динамика показателей углеводного обмена у пациента Р. на фоне терапии канаглифлозином 100 мг и метформином 2000 мг

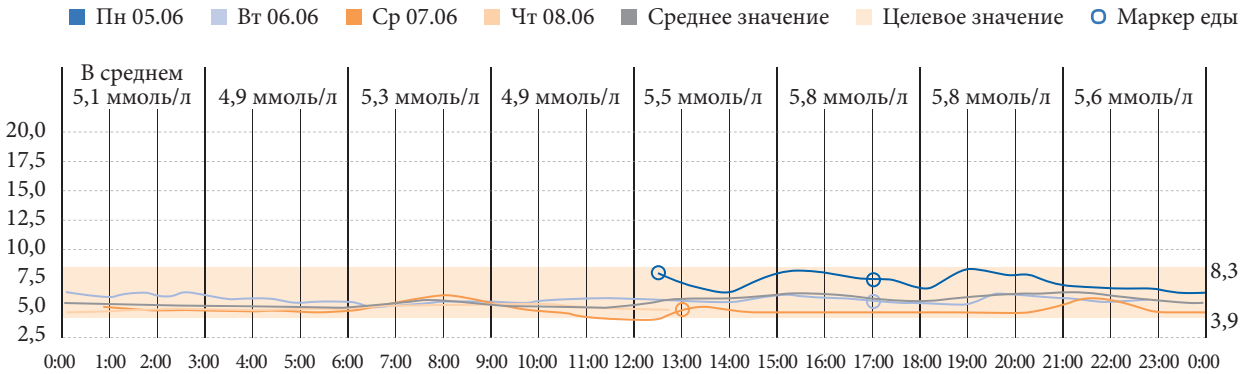


Рис. 3. Результаты непрерывного мониторирования глюкозы в крови у пациента Р. через шесть месяцев терапии канаглифлозином 100 мг и метформином 2000 мг

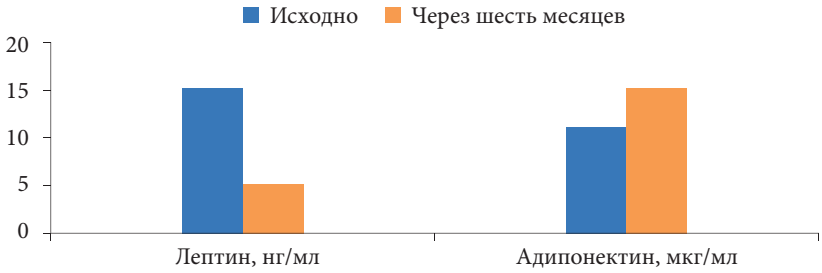


Рис. 4. Динамика гормонов жировой ткани у пациента Р. на фоне терапии канаглифлозином 100 мг и метформином 2000 мг

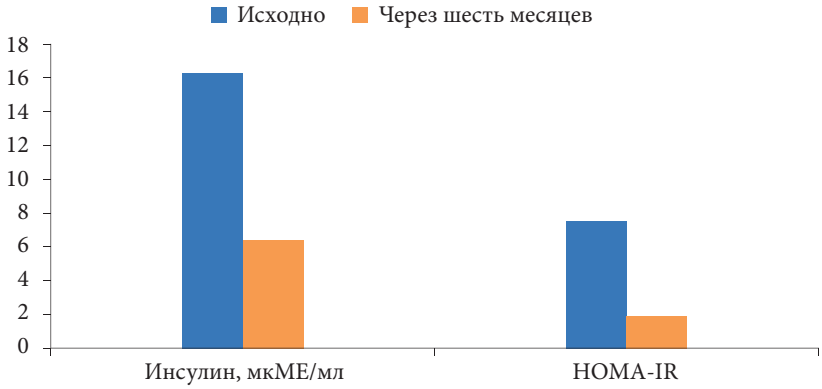


Рис. 5. Динамика базального инсулина и HOMA-IR у пациента Р. на фоне лечения канаглифлозином 100 мг и метформином 2000 мг

формин 850 мг два раза в день, диету не соблюдал, самоконтроль глюкозы проводил нерегулярно. Жаловался на сухость во рту, жажду, периодические отеки нижних конечностей, онемение и парестезию нижних конечностей.

Госпитализирован в эндокринологический стационар.

Диагноз: СД 2 типа, дистальная диабетическая сенсомоторная полинейропатия, экзогенно-конституциональное ожирение первой степени. Целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) < 7,0%.

В первые дни госпитализации проведено непрерывное мониторирование глюкозы в крови (рис. 1). Выявлена значительная вариабельность гликемии, что свидетельствовало о наличии глюкозотоксичности.

Рекомендована комбинированная сахароснижающая терапия – канаглифлозин 100 мг и метформин 2000 мг.

Через шесть месяцев терапии канаглифлозином и метформином у пациента удалось достичь целевых значений гликемических параметров, таких как глюкоза плазмы натощак (ГПН), постпрандиальная гликемия (ППГ) и HbA1c. В частности, уровень глюкозы плазмы натощак снизился с 10,1 до 5,2 ммоль/л, через два часа после еды – с 14,5 до 5,8 ммоль/л, HbA1c – с 9,5 до 6,0% (рис. 2).

Согласно результатам повторного непрерывного мониторирования глюкозы, проведенного через шесть месяцев, значения глюкозы практически приблизились к физиологическим (рис. 3). Это позволило полностью нейтрализовать глюкозотоксичность.

Важно отметить, что, «убрав лишнюю глюкозу», нейтрализовав глюкозотоксичность, мы получили снижение всех антропометрических показателей. Так, за время наблюдения масса тела уменьшилась на 10 кг, ИМТ – на 3 кг/м^2, ОТ – на 14 см.

Для изучения влияния терапии иНГЛТ-2 на показатели метаболического здоровья у пациента был определен уровень лептина, а также адипонектина в плазме крови.

На фоне снижения антропометрических показателей отмечено пропорциональное уменьшение уровня лептина (с 15,2 до 5,1 нг/мл) и обратно пропорцио-

нальное повышение уровня адипонектина (с 11,4 до 15,0 мкг/мл) (рис. 4).

Известно, что адипонектин обладает рядом метаболических эффектов, в частности его уровень коррелирует с чувствительностью тканей к инсулину. Так, у пациента Р. в результате увеличения уровня адипонектина секреция базального инсулина уменьшилась с 16,5 до 6,3 мкМЕ/мл, значения индекса гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) – с 7,47 до 1,96 (рис. 5).

Следует отметить, что в разных клинических исследованиях были получены данные о том, что канаглифлозин в дозе 300 мг/сут помимо ингибирования НГЛТ-2 в проксимальных почечных канальцах способен уменьшать абсорбцию глюкозы в кишечнике посредством локального и переходящего ингибирования НГЛТ-1. Этим механизмом обусловлено его положительное влияние на постпрандиальную гликемию [6].

Клинический случай 2

Данный клинический случай демонстрирует возможности разнонаправленного действия канаглифлозина в дозе 300 мг/сут.

Пациент П., 51 год, был доставлен в эндокринологический стационар больницы скорой медицинской помощи. Больной жаловался на сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание (до двух-трех раз за ночь), снижение зрения. Гликемия повысилась до 14 ммоль/л.

Состояние ухудшилось в течение последнего месяца. Повышение гликемии зафиксировано впервые, у эндокринолога ранее не наблюдался.

На момент осмотра рост больного составлял 177 см, масса тела – 120 кг, ИМТ – 38,7 кг/м^2, ОТ – 123 см, артериальное давление – 140/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 86 в минуту.

Показатели углеводного обмена: HbA1c – 7,9 (норма – 6,5)% – нецелевой уровень для пациента, гликемия натощак – 12,6 (4,4–6,5) ммоль/л, постпрандиальная гликемия – 11,2 (4,4–8,0) ммоль/л, метаболического здоровья: лептин – 19,2 (3,7–11,1) нг/мл, адипонектин – 36,6 (10,0–20,0) мкг/мл. Инсулин – 4,0 мкЕд/мл, индекс HOMA-IR – 2,5.

Диагноз: впервые выявленный СД 2 типа, экзогенно-конституциональное ожирение второй степени, артериальная гипертензия второй стадии второй степени четвертой группы риска. Целевой уровень HbA1c < 6,5%.

В первые дни госпитализации проведено непрерывное мониторирование глюкозы. Полученные результаты свидетельствовали о наличии гипергликемии преимущественно с 09:00 до19:00 (рис. 6).

Для уменьшения глюкозотоксичности проведен курс инсулинотерапии в базисно-болюсном режиме, после чего принято решение о переводе больного на пероральные сахароснижающие препараты. Принимая во внимание удовлетворительные показатели функции почек (скорость клубочковой фильтрации – 68 мл/мин/1,73 м^2), ожирение с преимущественным отложением подкожно-жировой клетчатки в области живота, тенденцию к повышению постпрандиальной гликемии, были назначены канаглифлозин 300 мг (утром) и метформин 1000 мг два раза в день. Последний является препаратом первой линии у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа.

Через шесть месяцев на фоне проводившегося лечения отмечена положительная динамика по ряду клинико-лабораторных показателей. Снизились антропометрические параметры: масса тела – на 12,3 кг, ИМТ – на 3,4 кг/м^2, ОТ – на 12 см. Показатели углеводного обмена также уменьшились: HbA1c – на 3,0%, гликемия натощак – на 7,7 ммоль/л, постпрандиальная гликемия – на 4,6 ммоль/л.

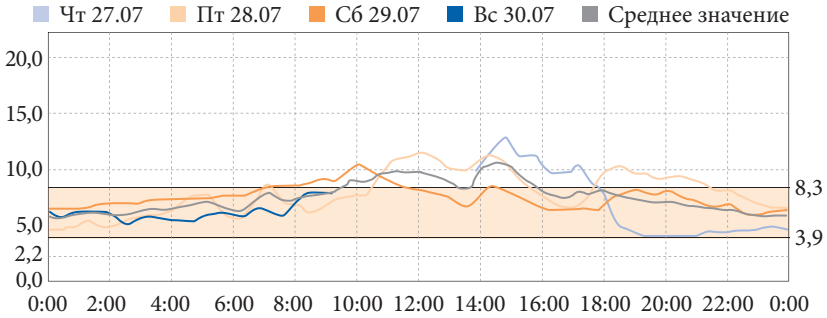


Рис. 6. Исходные результаты непрерывного мониторирования глюкозы в крови у пациента П.

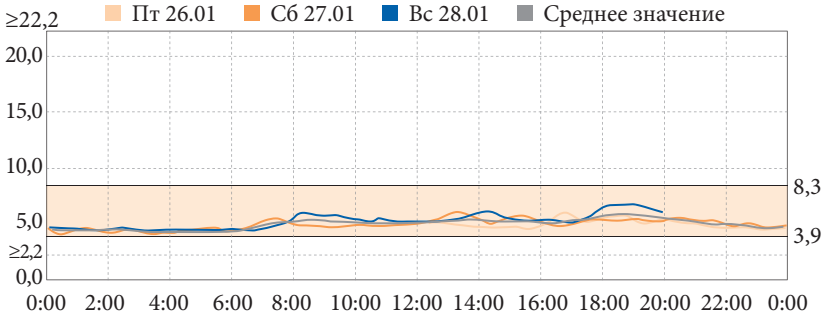


Рис. 7. Результаты непрерывного мониторирования глюкозы в крови у пациента П. на фоне терапии канаглифлозином 300 мг и метформином 2000 мг

Согласно результатам непрерывного мониторирования глюкозы в течение трех дней, значительно уменьшилась вариабельность гликемии за счет снижения постпрандиального уровня глюкозы. В 09:00 и 14:00 у пациента был полноценный прием пищи, канаглифлозин нивелировал риск возникновения гипергликемии и глюкозотоксичности (рис. 7).

На фоне нормализации гликемических и антропометрических показателей у больного снизился уровень лептина – на 15,0 нг/мл, уровень адипонектина, наоборот, повысился – с 36,6 до 61,8 мкг/мл. Кроме того, наблюдалось уменьшение индекса HOMA-IR – на 1,5.

Использование канаглифлозина как для интенсификации, так и на старте терапии СД 2 типа способствует нормализации углеводного обмена и нейтрализации глюкозотоксичности. Кроме того, такое лечение приводит к снижению массы тела, восстановлению баланса лептина и адипонектина

Заключение

Использование канаглифлозина как для интенсификации, так и на старте терапии СД 2 типа способствует нормализации углеводного обмена и нейтрализации глюкозотоксичности. Кроме того, такое лечение приводит к снижению массы тела, индекса массы тела и окружности талии, восстановлению баланса ключевых показателей жирового обмена – лептина и адипонектина. Вследствие повышения уровня адипонектина улучшается чувствительность тканей к инсулину.

Литература

1. *Заславская Р.М., Тулемисов Е.У., Смирнова Л.В., Айтмагамбетова Б.А.* Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом (альтернативные методы диагностики и лечения). М., 2006. С. 34–36.
2. *Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.
3. *Шляхто Е.В., Шестакова М.В., Арутюнов Г.П. и др.* Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями // Российский кардиологический журнал. 2018. № 23 (9). С. 58–64.
4. *Devenny J.J., Godonis H.E., Harvey S.J. et al.* Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats // Obesity (Silver Spring). 2012. Vol. 20. № 8. P. 1645–1952.
5. *Аметов А.С., Прудникова М.А.* Двойной механизм действия канаглифлозина: экскреция глюкозы с мочой – лишь начало истории // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2015. № 3. С. 93–99.
6. *Scheen A.J.* Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Drugs. 2015. Vol. 75. № 1. P. 33–59.

Influence of Therapy the Sodium-Glucose Linked Transporter-2 Inhibitors on Carbohydrate and Fat Metabolism in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and Visceral Obesity

A.S. Ametov, MD, PhD, Prof.[1], A.V. Zhigareva[1], E.Yu. Pashkova, PhD[1, 2], Z.D. Ramazanova[1]

[1] *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education*
[2] *City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow*

Contact person: Anna V. Zhigareva, kaskova_1990@mail.ru

Cardiovascular pathology is one of the leading causes of death for patients with type 2 diabetes. In this regard, drugs that can significantly reduce mortality and increase the life expectancy of such patients, in particular, sodium-glucose cotransporter inhibitors, deserve special attention.

The article presents the results of our own observations on the effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin on carbohydrate and fat metabolism in patients with diabetes mellitus type 2 and visceral obesity, who had not satisfactory glycemic control. The administration of canagliflozin (in different doses) in combination with metformin after six months resulted in a decrease in carbohydrate metabolism and restoration of physiological glucose secretion, as well as improvement in fat metabolism, the key indicators of which are leptin – a hormone correlated with body weight dynamics, and adiponectin which is the main marker of metabolic health. Canagliflozin therapy in combination with metformin was associated with the elimination of glucose and lipotoxicity.

Key words: *type 2 diabetes mellitus, canagliflozin, leptin, adiponectin, visceral obesity*

24/09/19

XIII ШКОЛА ЭНДОКРИНОЛОГИИ А.М. МКРТУМЯНА

ОБЩИМИ УСИЛИЯМИ И МНОГОФАКТОРНЫМ ПОДХОДОМ В БОРЬБЕ ПРОТИВ ДИАБЕТА

Научный руководитель:

Мкртумян Ашот Мусаелович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, член правления Московской городской ассоциации эндокринологов, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

13.00 — 18.00

Москва, посольство Беларуси,
ул. Маросейка, д. 17/6, стр. 3

МЕДЗНАНИЯ+

127051, Россия, Москва,
Большой Каретный пер., 7

+7 495 699 14 65
+7 495 699 81 84

www.medq.ru
info@medq.ru

Реклама

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

[2] Поликлиника № 2 Управления делами Президента РФ

Анализ распространенности дифференцированного рака щитовидной железы (в рамках одного лечебного учреждения)

С.В. Новосад[1, 2], Н.С. Мартиросян, к.м.н.[1], И.Г. Новичкова, к.м.н.[2], Н.А. Петунина, д.м.н., проф.[1]

Адрес для переписки: Софья Владимировна Новосад, sophia.novosad@gmail.com

Для цитирования: *Новосад С.В., Мартиросян Н.С., Новичкова И.Г., Петунина Н.А.* Анализ распространенности дифференцированного рака щитовидной железы (на примере одного лечебного учреждения) // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 22. С. 40–45.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-22-40-45

Проведен анализ распространенности дифференцированного рака щитовидной железы среди пациентов, прикрепленных к ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ, а также эффективности использования в этих целях TIRADS. Приводятся данные о корреляции результатов TIRADS и Bethesda. Оценены такие независимые факторы риска развития рака щитовидной железы, как пол, возраст, уровень тиреотропного гормона.

Ключевые слова: *рак щитовидной железы, TIRADS, уровень тиреотропного гормона*

Введение

Наиболее распространенным и изученным эндокринным заболеванием считается узловой зоб. Несмотря на это, вопросы ведения таких пациентов не теряют своей актуальности. Прежде всего это связано с возрастанием распространенности дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) как среди взрослого, так и среди детского населения [1].

Увеличение количества таких больных может быть обусловлено, во-первых, повышением доступности визуализирующих методов обследования, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Обратной стороной улучшения качества диагностики стало увеличение количества необоснованных оперативных вмешательств на щитовидной железе [2]. Во-вторых, нельзя исключить истинный рост заболеваемости. К факторам, способствующим онкогенезу, относят неблагоприятную экологическую обстановку, увеличение количества обследований с использованием ионизирующего излучения (КТ, рентген, сцинтиграфия), распространение лучевых методов лечения, общее загрязнение среды токсическими веществами, обладающими канцерогенными свойствами [1, 3], изменение образа жизни, приводящее к ожирению. Установлено, что характерные для ожирения инсулинорезистентность и гиперинсулинемия ассоциируются с риском развития всех видов рака [4, 5].

Так, анализ заболеваемости ДРЩЖ среди россиян в 2007–2017 гг. свидетельствует о ее увеличении на 22,5%. При этом среди мужского населения прирост оказался выше, чем среди женского – 46,29 против 36,36%. Именно поэтому в настоящее время усилия специалистов направлены на выявление причин заболеваемости, внедрение методов ранней диагностики злокачественных новообразований, создание систем стратификации риска, профилактику

Таблица 1. Классификация узловых образований щитовидной железы по TIRADS

Категория TIRADS	Признаки	Рекомендации
1 (отрицательная)	Различные варианты нормы по данным комплексной эхографии, исключающие злокачественность Объем и структура щитовидной железы соответствуют возрасту, конституции и физиологическому состоянию пациента Отсутствуют как прямые, так и косвенные признаки патологических процессов диффузного и очагового характера	Динамическое плановое обследование в соответствии с возрастом Биопсия не предусмотрена
2 (доброкачественные образования), риск злокачественности < 2%	Простые кисты Коллоидные узлы Диффузная форма аутоиммунного тиреоидита Изолированные макрокальцинаты Изоэхогенные узлы Стабильные изменения после перенесенных хирургических операций на щитовидной железе	Контрольное обследование каждые 12 месяцев Биопсия не предусмотрена
3 (вероятно доброкачественные образования), риск злокачественности – от 2 до 5%	Коллоидные узлы и минимальные признаки атипии Диффузная форма аутоиммунного тиреоидита с образованием узлов Атипичные или сложные кисты, жидкостные образования с признаками воспаления Узлы овальной формы, с четкими границами, изоэхогенной и гиперэхогенной структуры К сомнительным также относятся узлы (очаговые изменения), у которых в короткие сроки (от шести до 12 месяцев) значительно изменились: ▪ размер (при увеличении объема более чем на 30–50%); ▪ ультразвуковые характеристики в серой шкале (кальцинаты, жидкостный компонент, деформация капсулы и т.д.); ▪ характеристики кровотока в цветокартированных режимах (появление неоангиогенеза); ▪ цветовой паттерн в режиме компрессионной (качественной) эластографии; ▪ показатели эластичности более чем на 30–50% в сторону повышения при проведении эластографии Узлы различной эхогенности, структуры, васкуляризации при сочетании (появлении) с патологически измененными лимфоузлами шеи (особенно яремными), не выявленные при эхографии ранее	Предпочтение отдается наблюдению с периодичностью каждые 6–12 месяцев. По показаниям или по желанию пациента возможно проведение прицельной ТАБ под контролем эхографии. Если в результате динамического УЗИ появляется подозрение на наличие злокачественного процесса, случай может быть отнесен к категории 4 TIRADS. Если при контрольном УЗИ наблюдается положительная динамика или стабильность ультразвуковой картины, случай переводится в категорию 2 TIRADS. Если по результатам двух ТАБ под ультразвуковым контролем узел доброкачественный, ультразвуковое наблюдение в отношении риска развития рака не показано
4 (подозрение на злокачественное образование), риск злокачественности 4a (один признак) – от 5 до 10%, 4b (два признака) – от 10 до 20%, 4c (три-четыре признака) – от 10 до 80%	Образования, которые имеют от одного до четырех основных ультразвуковых признаков злокачественности: ▪ ширина больше высоты; ▪ нечеткие, неровные границы; ▪ выраженная гипоэхогенность; ▪ микрокальцинаты; ▪ высокая жесткость при эластосонографии Коллоидные узлы с признаками злокачественности различной степени выраженности Диффузная форма аутоиммунного тиреоидита с наличием узлов Атипичные или сложные кисты	Показана морфологическая верификация диагноза для определения гистологических и иммуногистохимических характеристик опухоли. Необходима ультразвуковая оценка распространенности рака. При получении доброкачественных или сомнительных результатов пункции и верификации образование относят к категории 3 TIRADS, ультразвуковой мониторинг через шесть месяцев
5 (высокое подозрение на рак щитовидной железы), риск злокачественности – 80%	Образования с вероятностью озлокачествления более 80% (более пяти ультразвуковых признаков злокачественности)	ТАБ под контролем эхографии
6 (гистологически подтвержденное злокачественное образование щитовидной железы)	Рак щитовидной железы	Морфологическое подтверждение опухоли на догоспитальном этапе перед началом специального лечения. Целью УЗИ наряду с нозологическим заключением (коллоидный узел, киста и т.д.), детализацией характера выявленных изменений является определение дальнейшей тактики – динамическое наблюдение с различными временными интервалами, решение вопроса о назначении разных видов биопсий и лечебной тактики

и своевременное лечение патологии.

Необходимо отметить, что ключевая роль в диагностике рака щитовидной железы отводится УЗИ [6, 7], в силу большей доступности и дешевизны. В 2009 г. E. Horvarth и соавт., взяв за основу принципы разработки BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System), создали TIRADS (Thyroid Image Reporting and Data System) [8]. Это система интерпретации и протоколирования результатов визуализации очаговой патологии щитовидной железы для выработки тактики ведения пациента [7]. Предпосылками для создания данной системы послужили быстрый рост заболеваемости, стремительное улучшение выявляемости очаговой патологии щитовидной железы, значительное увеличение диагностических методов и технологий визуализации, прежде всего УЗИ, появление новейших технологий эхографии (цветокодированных режимов, трехмерной реконструкции, эластографии, контраст-усиленной ультразвуковой диагностики и т.д.), большое количество ошибок на всех этапах диагностического поиска, субъективность существующих критериев отбора пациентов для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), отсутствие преемственности специалистов, неверная или неполная интерпретация данных УЗИ врачами-диагностами, а также эндокринологами и хирургами, отсутствие стандартизированного подхода [9].

В 2011 г. J.Y. Kwak и соавт. модифицировали TIRADS. Использование системы позволило значительно улучшить интерпретацию выявляемой патологии щитовидной железы и стандартизировать лечебно-диагностический алгоритм [9]. В 2017 г. Европейская тиреоидологическая ассоциация выпустила рекомендации по ультразвуковой стратификации риска развития рака щитовидной железы – EU-TIRADS. Аналогичные рекомендации были приняты Американской тиреоидологической ассоциацией (ACR-TIRADS, 2017) и Корейским обществом радиационной тиреоидологии (K-TIRADS, 2016). В России TIRADS используют редко.

Целью нашего исследования стала оценка распространенности патологии щитовидной железы, включая ДРЩЖ, среди контингента, прикрепленного к ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ, а также эффективности использования TIRADS в рутинной клинической практике.

Материал и методы

В исследование включены госслужащие, прикрепленные к ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ, которым проводилось УЗИ щитовидной железы с января 2016 г. по декабрь 2018 г. Все пациенты прошли стандартное эндокринологическое обследование: сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, включая визуально-пальпаторную оценку щитовидной железы. При наличии жалоб, характерных для патологии щитовидной железы, определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина, свободного трийодтиронина, антител к тиреопероксидазе, тиреоглобулина и антител к рецепторам ТТГ. При подозрении на озлокачествление процесса проводили ТАБ с цитоморфологией пунктата. Гистологическое исследование удаленной тиреоидной ткани выполняли после тиреоидэктомии.

Для оптимизации работы врача-эндокринолога и улучшения контроля за узловыми образованиями щитовидной железы в ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ была внедрена TIRADS. В зависимости от результатов анализа ультразвукового изображения щитовидной железы узловые образования относились к одной из категорий TIRADS (табл. 1).

Для более эффективного использования TIRADS была разработана внутренняя система реагирования при выявлении узлов щитовидной железы, относящихся к категориям 4 и 5: формирование статистического отчета «Впервые выявленная жизнеопасная патология», автоматическая передача информации о пациенте и выявленной патологии после соответствующего заполнения протокола УЗИ на компьютер заведующему отделением ультразвуковой диагностики, терапевтическим отделением, хирургическим отделением, а также врачу-эндокринологу (входящее письмо с отметкой «Срочно!») с последующим до-

К факторам, способствующим онкогенезу, относят неблагоприятную экологическую обстановку, увеличение количества обследований с использованием ионизирующего излучения (компьютерная томография, рентген, сцинтиграфия), распространение лучевых методов лечения, общее загрязнение среды токсическими веществами, обладающими канцерогенными свойствами

№ а/к	ФИО пациента	Пол	Дата рождения	Возраст, лет	Категория TIRADS	ТТГ, мкМЕ/мл
800001	Иванов И.И.	Муж.	03.06.1973	44	2	3,6
800002	Петрова Т.И.	Жен.	04.03.1949	69	4a	4,8

Рис. 1. Фрагмент отчета по категориям TIRADS

№ а/к	ФИО пациента	Пол	Дата рождения	Возраст, лет	Дата предпоследнего определения категории TIRADS, актуальная категория	ТТГ, мЕд/л	Дата последнего определения категории TIRADS, актуальная категория	ТТГ, мкМЕ/мл
1001	Сергеев С.С.	Муж.	19.07.1974	43	12.04.2016, категория 2	0,057	27.03.2017, категория 3	0,353
1002	Максимова Т.Н.	Жен.	10.07.1964	53	02.06.2016, категория 2	5,587	11.09.2017, категория 4b	3,671

Рис. 2. Фрагмент отчета об отрицательной динамике

№ а/к	ФИО пациента	Пол	Дата рождения	Возраст, лет	Дата предпоследнего определения категории TIRADS, актуальная категория	ТТГ, мЕд/л	Дата последнего определения категории TIRADS, актуальная категория	ТТГ, мкМЕ/мл
1003	Волков Е.Н.	Муж.	26.02.1981	37	18.05.2017, категория 3	0,987	22.11.2017, категория 2	1,236
1004	Турьева О.П.	Жен.	18.12.1953	64	16.08.2017, категория 4a	3,897	03.03.2018, категория 2	2,492

Рис. 3. Фрагмент отчета о положительной динамике

Таблица 2. Распределение пациентов по категориям TIRADS

Количество пациентов	Категория TIRADS							
	1	2	3	4a	4b	4c	5	6
Абс. число	1159	4618	340	31	9	2	5	1
%	18,00	75,00	5,50	0,50	0,10	0,03	0,08	0,01

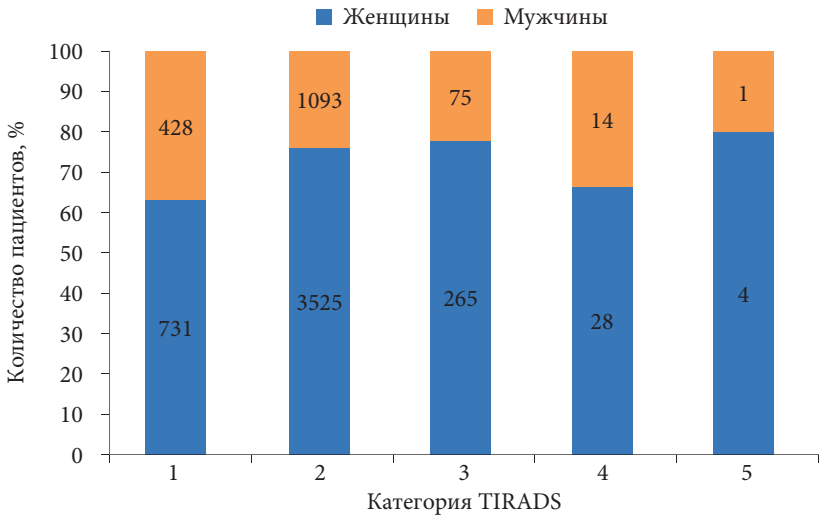


Рис. 4. Доля пациентов женского и мужского пола в каждой категории TIRADS

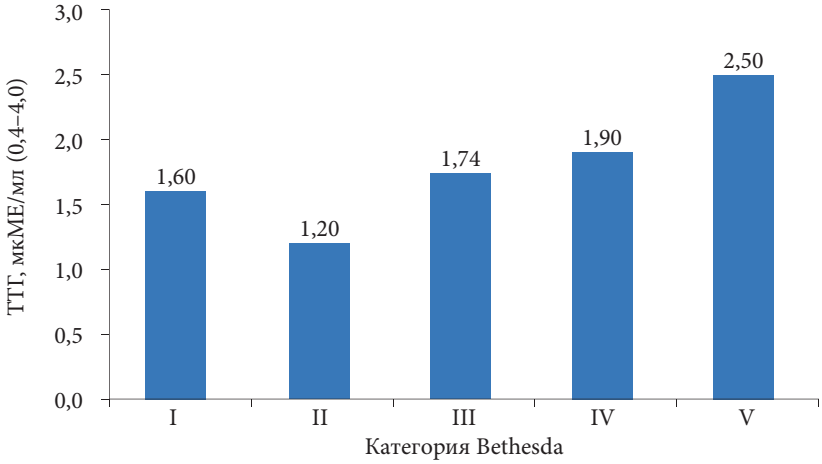


Рис. 5. Средний уровень ТТГ по категориям Bethesda

ступом к электронной истории болезни пациента и возможностью просмотра протокола УЗИ, результатов других инструментальных и лабораторных методов исследования, данных дневников врачей. Кроме того, были разработаны три статистических отчета по выявленным категориям TIRADS, позволяющих отслеживать количество проведенных УЗИ, присвоение категорий, положительную и отрицательную динамику, переход пациента в другую категорию риска.

Для удобства использования отчетов созданы дополнительные фильтры. С их помощью можно было выбирать участок прикрепления пациента, лечащего врача, отслеживать и сравнивать результаты лабораторных анализов (рис. 1–3).

Результаты

Проведено 6156 УЗИ щитовидной железы.

Возраст пациентов варьировался от 24 до 76 лет, в среднем – 53 года.

Количество женщин – 4545 (74%), мужчин – 1611 (26%).

Уровень ТТГ определен у 3672 пациентов.

Распределение пациентов в зависимости от категории TIRADS представлено в табл. 2 и на рис. 4.

Средний уровень ТТГ у пациентов с разными категориями TIRADS представлен в табл. 3.

При проведении повторного УЗИ у 79 (1,2%) больных выявлена положительная динамика. Они были переведены в категории с более низким риском развития рака щитовидной железы, преимущественно во вторую и третью.

У 55 (0,9%) пациентов при проведении повторного УЗИ наблюдалась отрицательная динамика процесса, поэтому им была присвоена более высокая категория TIRADS.

За время наблюдения ТАБ проведена 102 пациентам, пунктированы 132 узла.

По результатам цитологического исследования у восьми пациентов (трое мужчин и пять женщин) обнаружены признаки папиллярного рака, у десяти больных (женщины) – цитограмма фолликулярной аденомы. Проведено 12 тиреоидэктомий. Четыре пациента с фолликулярными аденомами и два пациента с подозрением на папиллярный рак отказались от оперативного лечения и находятся под наблюдением эндокринолога.

Послеоперационное гистологическое исследование ткани узлов щитовидной железы подтвердило цитологический диагноз в 100% случаев.

Показатель впервые выявленных злокачественных новообразований в 2016 г. составил 10,7 на 100 тыс. человек (8,10 в среднем по России и 7,28 по г. Москве), в 2017 г. – 28,80 на 100 тыс. человек. Это значительно превышает среднее значение по России.

Проведен также анализ экономической эффективности применения TIRADS. Согласно полученным результатам, количество проведенных УЗИ щитовидной железы снизилось на 35% (в 2014 г. – 4136, в 2018 г. – 2688), ТАБ – на 42,5% (в 2014 г. – 106, в 2018 г. – 58). Кроме того, сократилась частота выявления рака щитовидной желе-

зы (в 2014 г. – четыре случая, в 2018 г. – пять). В итоге было сэкономлено 3 188 264 руб.

В ходе исследования установлена прямая связь между риском развития рака щитовидной железы и возрастом пациентов. Так, доля пациентов моложе 30 лет и старше 60 лет в категориях TIRADS с высоким риском развития рака щитовидной железы увеличивалась. Однако при анализе результатов ТАБ и послеоперационного гистологического исследования тканей щитовидной железы наибольший риск рака щитовидной железы выявлен у лиц от 45 до 60 лет.

Кроме того, обнаружена зависимость степени риска развития рака щитовидной железы от уровня ТТГ. Более высокий уровень ТТГ ассоциировался с более высокими категориями Bethesda – категориями IV и V (рис. 5).

Таблица 3. Средний уровень ТТГ по категориям TIRADS, мкМЕ/мл

TIRADS 1	TIRADS 2	TIRADS 3	TIRADS 4а	TIRADS 4б	TIRADS 4с	TIRADS 5	TIRADS 6
1,79	2,12	2,08	1,59	1,65	0,94	1,20	3,80

Вывод

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1) данные TIRADS коррелируют с результатами цитологического и гистологического исследований узловых образований щитовидной железы;
2) TIRADS является эффективным методом диагностики и наблюдения за узловыми образованиями щитовидной железы в условиях поликлиники;
3) благодаря внедрению TIRADS выявляемость рака щитовидной железы среди контингента ФГБУ «Поликлиника № 2» УДП РФ сохраняется на высоком уровне, одновременно снижается частота необоснованного проведения УЗИ и ТАБ;
4) дополнительными предикторами риска развития рака щитовидной железы служат мужской пол, возраст от 45 до 60 лет, уровень ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл.

Литература

1. *Wartofsky L.* Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? // Hormones (Athens). 2010. Vol. 9. № 2. P. 103–108.
2. *Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C. et al.* Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors // J. Cancer Epidemiol. 2013. Vol. 2013. ID 965212.
3. *Schonfeld S.J., Lee C., Berrington de Gonzalez A.* Medical exposure to radiation and thyroid cancer // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). 2011. Vol. 23. № 4. P. 244–250.
4. *Panagiotou G., Komninou D., Anagnostis P. et al.* Association between lifestyle and anthropometric parameters and thyroid nodule features // Endocrine. 2017. Vol. 56. № 3. P. 560–567.
5. *Kitahara C.M., McCullough M.L., Franceschi S. et al.* Anthropometric factors and thyroid cancer risk by histological subtype: pooled analysis of 22 prospective studies // Thyroid. 2016. Vol. 26. № 2. P. 306–318.
6. *Remonti L.R., Kramer C.K., Leitão C.B. et al.* Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Thyroid. 2015. Vol. 25. № 5. P. 538–550.
7. *Russ G.* Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections // Ultrasonography. 2016. Vol. 35. № 1. P. 25–38.
8. *Horvath E., Majlis S., Rossi R. et al.* An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 5. P. 1748–1751.
9. *Kwak J.Y., Han K.H., Yoon J.H. et al.* Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk // Radiology. 2011. Vol. 260. № 3. P. 892–899.

Analysis of the Differentiated Thyroid Cancer Prevalence (on the Example of One Medical Institution)

S.V. Novosad[1, 2], N.S. Martirosyan, PhD[1], I.G. Novichkova, PhD[2], N.A. Petunina, MD, PhD, Prof.[1]

[1] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*
[2] *Polyclinic № 2 of the Administration of the RF President*

Contact person: Sofya V. Novosad, sophia.novosad@gmail.com

The analysis of the differentiated thyroid cancer prevalence among patients attached to the FSBI 'Polyclinic № 2' of the RF President Office, as well as the effectiveness of TIRADS use for this aim. Presented data on the correlation between the results of TIRADS and Bethesda. Estimated such independent risk factors for thyroid cancer as sex, age, thyroid-stimulating hormone levels.

Key words: *thyroid cancer, TIRADS, thyroid-stimulating hormone level*

[1] Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии

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

Пациент с гипотиреозом: возможности заместительной терапии

Н.М. Платонова, д.м.н.[1], Е.В. Бирюкова, д.м.н., проф.[2]

Адрес для переписки: Надежда Михайловна Платонова, doc-platonova@inbox.ru

Для цитирования: *Платонова Н.М., Бирюкова Е.В.* Пациент с гипотиреозом: возможности заместительной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 22. С. 46–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-22-46-52

Золотым стандартом лечения гипотиреоза признаны препараты левотироксина. При подборе заместительной терапии врач нередко сталкивается с рядом трудностей. Для их преодоления требуется знание физиологии и клинической фармакологии.

В статье рассматриваются факторы, влияющие на всасываемость, безопасность препаратов, метаболизм тиреоидных гормонов и возможности улучшения эффективности заместительной гормональной терапии. Обсуждается тактика выбора начальной дозы левотироксина при первичном гипотиреозе.

Ключевые слова: *гипотиреоз, заместительная гормональная терапия, лекарственные взаимодействия, лактазная недостаточность*

Введение

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный стойким снижением уровня тиреоидных гормонов.

По данным различных исследований, это одно из часто встречающихся эндокринных заболеваний: распространенность первичного гипотиреоза в популяции составляет от 4,6 до 9,5% [1]. Так, в ходе Колорадского исследования было установлено, что частота гипотиреоза увеличивается с возрастом и варьируется в пределах 4–12% среди женщин и 3–16% среди мужчин. Максимальная частота гипотиреоза была выявлена в возрастной группе старше 70 лет [2].

При всех формах манифестного гипотиреоза показано назначение заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов. Согласно современным подходам, для этого следует использовать левотироксин (L-T_4). При субклиническом гипотиреозе решение о начале заместительной терапии принимается в каждом случае индивидуально.

Целями заместительной терапии являются купирование симптомов и клинических проявлений гипотиреоза, нормализация уровня тиреотропного гормона (ТТГ), предупреждение передозировки (ятрогенного тиреотоксикоза), особенно у пациентов пожилого возраста [3].

Несмотря на простоту заместительной терапии L-Тироксином, во многих случаях терапевтический ответ остается неудовлетворительным. Согласно данным исследований, от 32,5 до 62,0% пациентов, получающих заместительную терапию, находятся в состоянии декомпенсации [2, 4–6].

Это объясняется не только низкой комплаентностью пациентов, но и проблемой сочетания препаратов для заместительной терапии с другими лекарственными препаратами. Поэтому предъявляются все новые требования к безопасности, прогнозируемости эффектов и стандартизации L-Тироксина [2, 7].

История заместительной терапии гипотиреоза

История заместительной терапии насчитывает не один десяток

лет. Первым препаратом был экстракт щитовидной железы овцы, который G. Murray в 1891 г. применил в виде внутримышечных инъекций, а уже через год – перорально. Последующие усилия ученых были направлены на выделение тиреоидных гормонов. В 1915 г. E. Kendall удалось получить чистый гормон щитовидной железы в кристаллическом виде, в 1926 г. C.R. Harrington осуществил его синтез – синтезировал тироксин [8].

В 1952 г. был открыт второй гормон щитовидной железы – трийодтиронин. Принимая во внимание, что щитовидная железа продуцирует два гормона – тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3), долгое время считали, что для лечения гипотиреоза предпочтительнее использовать комбинацию T_4 и T_3 [9]. Однако в 1970 г. L.E. Braverman, K. Sterling и соавт. открыли периферическое превращение тироксина в трийодтиронин. Впоследствии это послужило основой для использования в клинической практике преимущественно синтетического L-Тироксина [10].

Начиная с 1970-х гг. терапия синтетическим левотироксином постепенно замещала применение экстрактов щитовидной железы животных. Они состояли преимущественно из тиреоглобулина, а также йодтиронинов и йода в различных пропорциях. В России аналогом таких препаратов был тиреоидин. К его недостаткам следует отнести ненадежную стандартизацию, слишком высокое содержание йода, усиленный переход T_4 в T_3 при длительном хранении, возможность образования антител к животному белку. Препарат применялся до 1998 г., до того момента, как Фармакологический комитет РФ рекомендовал исключить его из номенклатуры лекарственных средств.

В настоящее время для терапии гипотиреоза применяют синтетические аналоги тиреоидных гормонов, которые лишены этих недостатков.

Фармакокинетика L-Тироксина

Для успешного лечения гипотиреоза необходимо знание некоторых фармакологических характеристик препарата тиреоидных гормонов (табл. 1).

Препаратом выбора для заместительной терапии гипотиреоза является L-Тироксин, в частности L-Тироксин производства компании «Берлин-Хеми/А. Менарини». Данный препарат представляет собой синтетический тироксин (натриевая соль тироксина), полностью идентичный тироксину, продуцируемому щитовидной железой.

Назначение монотерапии левотироксином позволяет успешно моделировать нормальный обмен тиреоидных гормонов, так как большая часть T_3 образуется на периферии за счет дейодирования T_4. При этом на фоне заместительной терапии левотироксином концентрация T_3 сохраняется постоянной.

Тиреоидные гормоны хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте (более 80%) [10–12]. Однако следует учитывать, что абсорбция может повышаться при голодании и, наоборот, значительно снижаться при смешивании с пищей. Многие продукты питания, особенно пищевые волокна, препятствуют полноценному всасыванию T_4 и T_3. В связи с этим дозу лекарственных средств, содержащих эти гормоны, рекомендуют принимать однократно в одно и то же время (обычно утром) за 30–40 минут до еды и как минимум с интервалом четыре часа до или после приема некоторых лекарственных средств и витаминов. С возрастом абсорбция T_4 и T_3 снижается.

При поступлении в организм основная масса тиреоидных гормонов связывается с белками-переносчиками, образуя гормональное депо. Существуют три основных белка-переносчика тиреоидных гормонов: тироксинсвязывающий глобулин, тироксинсвязывающий преальбумин и альбумин. Около 75% количества T_4 связывается с тироксинсвязывающим глобулином, 15–20% – с тироксинсвязывающим преальбумином и 5% – с альбумином. T_3 главным образом связывается с тироксинсвязывающим глобулином. Поскольку T_3 по сравнению с T_4 обладает меньшим сродством с белками-переносчиками, процент его свободной формы значительно выше – 0,04 и 0,40% соответственно. Поэтому T_3 в отличие от T_4 раньше начинает действовать и меньшее время сохраняется в организме. Несмотря на то что лишь такая малая доля тиреоидных гормонов является свободной, именно она играет физиологическую роль. Необходимо отметить, что только не связанные с белками T_3 и T_4 способны проникать внутрь клетки и взаимодействовать со специфическими рецепторами [13, 14].

Свободные и связанные гормоны находятся в состоянии динамического равновесия. Степень сродства транспортных белков изменяется в зависимости от концентрации свободных T_3 и T_4 в крови.

Как было сказано ранее, в периферических тканях происходит конверсия T_4 в T_3, который активнее в три – пять раз. В связи с этим монотерапия левотирок-

Таблица 1. Фармакокинетика L-Тироксина

Параметры	L-T_4	L-T_3
Степень всасывания	60–80%	90–100%
Пик всасывания	Через 5–6 часов	Через 2–3 часа
Период биологического полураспада	6–7 дней	1 день
Латентный период (с момента приема до начала действия)	3–5 дней	8–12 часов
Период максимального действия	10–12 дней	2–3 дня

сином (препаратом T_4) способна полностью обеспечить организм необходимым количеством тиреоидных гормонов, на ее фоне концентрация T_3 в плазме крови увеличивается постепенно в течение нескольких недель.

Длительный период полураспада препарата (около семи дней) позволяет принимать его один раз в день, что обеспечивает поддержание стабильного уровня как тироксина, так и трийодтиронина в крови.

При назначении лиотиронина (препарата T_3) в виде монотерапии или в составе комбинированных средств (левотироксин натрия/лиотиронин) происходит резкий подъем уровня T_3 в крови, который нормализуется лишь через два – четыре часа. При таком лечении организм несколько часов в день находится в состоянии медикаментозного тиреотоксикоза, что может привести к развитию осложнений, например со стороны сердечно-сосудистой системы.

После приема тироксина наибольшая его концентрация (10–15% от исходного уровня) определяется через три-четыре часа и сохраняется более шести часов. На фоне заместительной терапии L-Тироксином концентрация T_3 сохраняется постоянной в течение суток. Это представляется важным, поскольку прием препарата L-T_3 сопровождается достижением пикового нефизиологического уровня с последующим довольно быстрым его снижением. Представленные данные послужили причиной преимущественного использования L-Тироксина. Препарат выпускается в дозах 50 и 100 мкг, что облегчает их подбор.

Установлено, что свои биологические эффекты тироксин реализует в организме только тогда, когда он находится в не связанной с транспортными белками форме. Этим свойством во многом определяется возможность введения необходимых терапевтических доз препарата L-Тироксин в организм. При различной скорости всасывания L-Тироксина в желудочно-кишечном тракте формирование оптимальной дозы свободного тироксина будет зависеть от возможностей печени синтезировать транспортные белки-переносчики – тироксинсвязывающий глобулин, тироксинсвязывающий преальбумин и альбумин. Доказано существенное влияние на резорбцию L-Тироксина в желудочно-кишечном тракте вспомогательных веществ, которые могут изменять его фармакодинамику [15–17].

Важно напомнить, что использование вспомогательных веществ в лекарственных препаратах регламентирует Всемирная организация здравоохранения: вспомогательные вещества должны быть биологически безвредными, а также не вызывать аллергических реакций и не оказывать токсического воздействия [18].

Как известно, при производстве лекарственных препаратов используются вспомогательные вещества: многочисленная группа веществ органической и неорганической природы, которые необходимы для придания препарату соответствующей формы и объема. Биологическая роль вспомогательных веществ заключается в том, что они могут оказывать существенное влияние на биодоступность и стабильность действующих веществ и, следовательно, на качественные характеристики препаратов и их эффективность [16, 17]. Например, одним из часто используемых компонентов вспомогательных веществ в лекарственных препаратах, предназначенных для применения у детей и взрослых, является лактоза – олигосахарид, входящий в состав молока практически всех млекопитающих, в том числе человека. Установлено, что у 75% популяции наблюдается гиполактазия разной степени тяжести, причем снижение активности фермента генетически обусловлено и в большой степени определяется этнической принадлежностью. Так, в странах Европы ее частота варьируется от 3 до 40%. Дефицит фермента лактазы, принимающего участие в расщеплении лактозы в тонкой кишке, может быть первичным (наследственным) и вторичным (обусловленным заболеванием тонкой кишки).

Основным клиническим проявлением недостаточности лактазы является бродильная диспепсия: через некоторое время после употребления молочных продуктов отмечается вздутие и урчание в животе, понос и другие малоприятные симптомы. Выраженность клинической симптоматики широко варьируется, так как она обусловлена различным уровнем снижения фермента, различиями биоценоза кишечника, а также объемом поступающей в организм лактозы [19].

Поступление лактозы в организм с таблетированными лекарственными препаратами может быть существенным и способствовать развитию клинических симптомов лактазной недостаточности, особенно у лиц пожилого возраста, страдающих несколькими заболеваниями и получающих многокомпонентную терапию [20]. Тактика лечения и профилактики дефицита лактазы – исключение из питания пациентов молочного сахара. Аналогичные ситуации могут встречаться при использовании других вспомогательных веществ. Поэтому врачи и сами пациенты должны быть осведомлены об их наличии во всех принимаемых лекарственных средствах.

Трудности с выбором лекарственных средств пациентам с гиполактазией обусловлены тем фактом, что содержание вспомогательных веществ, как правило, не указывается в медицинских справочниках и далеко не всегда приводится в инструкциях по медицинскому применению препаратов. В США было проведено исследование, в котором изучалось содержание лактозы в лекарственных препаратах, принимаемых пожилыми пациентами. Показано, что из 122 препаратов 51 (42%) содержал в качестве вспомогательного вещества лактозу, что может повлечь за собой клинически значимые последствия [21].

С целью улучшения переносимости и повышения безопасности своих препаратов многие производители левотироксина стали исключать ряд опасных компонентов из вспомогательных веществ.

Компания «Берлин-Хеми/А. Менарини», производящая наиболее распространенный в Российской Федерации L-Тироксин, с целью совершенствования фармацевтических свойств изменила состав и лекарственную форму линейки препаратов L-Тироксин в дозах 50, 75, 100, 125 и 150 мкг, исключив из состава вспомогательных веществ лактозу. Благодаря этому они стали единственными безлактозными препаратами левотироксина натрия. Это позволило минимизировать риск непереносимости терапии, а также повысить комплаентность пациентов.

Другим очень важным преимуществом безлактозной формы L-Тироксина является более длительное по сравнению с другими формами, содержащими лактозу, сохранение активности действующего вещества. Известно, что стабильность левотироксина натрия легко нарушается в присутствии лактозы. H. Patel и соавт. провели исследование с целью сравнить влияние двух наполнителей (двухосновной фосфат кальция и лактоза) на стабильность L-Тироксина в условиях искусственного старения. По результатам исследования были сделаны следующие выводы: у препарата L-Тироксин, в состав которого входит лактоза, активность снижается быстрее (на 30% за шесть месяцев), чем у препаратов, изготовленных с использованием двухосновного фосфата кальция (15% за тот же период), таблетированные формы, изготовленные с использованием лактозы, перестали удовлетворять требованиям USP (United States Pharmacopeia) уже через три месяца хранения при температуре 40 °C и относительной влажности 75% [22, 23].

Таким образом, исключение лактозы из состава препаратов гормонов щитовидной железы представляется крайне важным с учетом того, что заместительную терапию пожизненно получают миллионы пациентов с гипотиреозом.

Современная тактика лечения

Как было отмечено ранее, гипотиреоз является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний, а L-T_4 – одним из наиболее часто выписываемых препаратов. Так, в Великобритании в 2010 г. было выписано более 23 млн рецептов на L-T_4 [24].

При манифестном гипотиреозе показана заместительная терапия левотироксином в средней дозе 1,6–1,8 мкг/кг.

При инициации заместительной терапии L-T_4 необходимо учитывать такие факторы, как вес пациента, тощая масса тела, наличие беременности, степень повышения уровня ТТГ, возраст, общее состояние здоровья, включая наличие сердечной патологии. Кроме того, исходя из этих факторов, необходимо выбрать целевой уровень ТТГ.

Так, при гипотиреозе, развившемся вследствие аутоиммунного тиреоидита, заместительная доза будет составлять в среднем 1,6 мкг/кг, в то время как пациентам после тиреоидэктомии или с вторичным гипотиреозом потребуются более высокие дозы L-T_4 для достижения компенсации. Пожилым пациентам обычно требуется меньшая доза левотироксина, иногда менее 1 мкг/кг/сут. Следует помнить, что нормальный уровень ТТГ у пожилых пациентов несколько выше, чем у лиц моложе 65 лет, поэтому в качестве целевого могут быть выбраны более высокие значения. У пациентов с избыточной массой тела доза препарата рассчитывается на 1 кг идеальной массы тела [25].

Пациентам моложе 50 лет, не имеющим в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, сразу можно назначать полную дозу L-Тироксина. Начинать терапию у пациентов старше 50 лет или моложе, но с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, следует с дозы 25 мкг (0,025 мг) в день, с контролем состояния и уровня ТТГ через шесть – восемь недель. Далее дозу следует осторожно титровать до достижения клинического и биохимического эутиреоидного состояния. После достижения клинического и лабораторного эутиреоза уровень ТТГ можно проверять один раз в 6–12 месяцев [3].

Иногда у пациентов с аритмией не удается достичь эутиреоидного состояния, не ухудшая течение сердечно-сосудистой патологии. В таких случаях бывает достаточным достичь клинически эутиреоидного состояния при сохранении чуть повышенного уровня ТТГ.

Принципы лечения вторичного гипотиреоза аналогичны таковым при первичном, но оценка адекватности заместительной терапии основывается на определении уровня не ТТГ, а T_4.

До настоящего времени нет единого мнения о целесообразности назначения заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ до 5–10 мЕд/л при нормальном уровне T_4). Чаще заместительную терапию начинают при ТТГ 10 мЕд/л и выше, L-Тироксин назначают в дозе 1 мкг на 1 кг веса.

У пациентов со стойко сохраняющимся субклиническим гипотиреозом, в отношении которых принято решение не назначать L-T_4, функцию щитовидной железы целесообразно оценивать раз в полгода на протяжении первых двух лет, в дальнейшем – ежегодно. Если у пациентов с субклиническим гипотиреозом, которым не назначена терапия L-T_4, произошла спонтанная нормализация уровня ТТГ, в отсутствие носительства антител к щитовидной железе или зоба необходимости в дальнейшем обследовании и определении уровня ТТГ нет [26].

При впервые выявленном во время беременности субклиническом или манифестном гипотиреозе следует сразу назначить полную заместительную дозу левотироксина. Беременным

с гипотиреозом левотироксин показан в дозе 2,3 мкг/кг. Если гипотиреоз у пациентки был диагностирован до беременности и она уже получает левотироксин, дозу следует увеличить на 30–50% (обычно на 50 мкг/сут). При планировании беременности и субклиническом гипотиреозе исходная необходимая доза L-Тироксина обычно составляет 1 мкг на 1 кг массы тела. Строгое выполнение этих рекомендаций особенно важно в первой половине беременности, когда собственная щитовидная железа плода еще не функционирует. Такое лечение позволяет избежать тяжелых психоневрологических нарушений у ребенка [27].

Проведение адекватной заместительной терапии гипотиреоза L-Тироксином будет способствовать не только улучшению соматического состояния пациентов, но и служить профилактикой многочисленных органных нарушений, возникающих на фоне пониженной функции щитовидной железы.

Целесообразность использования комбинированных препаратов тиреоидных гормонов (левотироксин натрия/лиотиронин) продолжает обсуждаться. Строгих доказательств, что комбинированная терапия имеет преимущества перед монотерапией L-T_4, пока не получено. В связи с этим не рекомендуется рутинное назначение комбинированной терапии L-T_4 и L-T_3 пациентам с первичным гипотиреозом [28].

Достаточных доказательств, чтобы рекомендовать рутинное назначение комбинированной терапии L-T_4 и L-T_3 пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на компенсацию гипотиреоза на фоне монотерапии L-T_4, также нет. Это связано с тем, что отдаленное соотношение преимуществ и недостатков такого подхода не изучено.

Комбинированная терапия L-T_4 и L-T_3 может быть рекомендована в качестве экспериментального подхода у комплаентных пациентов, получающих L-T_4, при наличии сохраняющихся жалоб, несмотря на нормализацию ТТГ, при исключении других хронических и сопутствующих аутоиммунных заболеваний, которые могут быть их причиной. Такая терапия не может быть рекомендована во время беременности и при сердечной аритмии.

В отсутствие улучшения состояния в течение трех месяцев терапию L-T_4 и L-T_3 следует отменить.

Комбинированную терапию L-T_4 и L-T_3 следует начинать исходя из соотношения 13:1 и 20:1. Если L-T_4 назначается один раз в день, то суточную дозу L-T_3 лучше разделить (если возможно) на два приема (один – перед завтраком, второй и больший – на ночь). Оценка адекватности терапии L-T_4 и L-T_3 должна осуществляться на основании определения уровня ТТГ, св. T_4, св. T_3 и соотношения св. T_4/св. T_3 в крови, взятой до приема препаратов, целью лечения является поддержание этих параметров в норме.

Если необходима коррекция комбинированной терапии L-T_4 и L-T_3, следует изменить дозу только одного из компонентов, предпочтительно L-T_3.

Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы и заместительную терапию

Многие лекарственные препараты взаимодействуют с тиреоидными гормонами и влияют на функцию щитовидной железы [19, 20]. Однако в клинической практике значимы лишь некоторые взаимодействия, обусловливающие изменение дозы тиреоидных гормонов либо влияющие на интерпретацию результатов диагностических исследований (табл. 2).

При назначении пациенту с гипотиреозом заместительной терапии препаратами гормонов щитовидной железы обязательно нужно выяснить, какие еще медикаменты он получает. Целый ряд препаратов может увеличивать потребность в левотироксине. Если не учитывать этот эффект, достижение адекватной компенсации гипотиреоза может быть затруднено.

Нарушение всасывания левотироксина в желудочно-кишечном тракте имеет место на фоне приема лекарственных средств, содержащих сульфат железа, холестирамина, антацидных препаратов, содержащих гидроксид алюминия [29].

Как правило, взаимодействие лекарственных средств при всасы-

Таблица 2. Влияние лекарственных средств на функцию щитовидной железы

Лекарственные препараты	Влияние на функцию щитовидной железы
Рентгеноконтрастные вещества, йодсодержащие препараты	Индукция гипотиреоза за счет ингибирования секреции и синтеза тиреоидных гормонов, йодиндуцированный тиреотоксикоз
Глюкокортикостероиды	Снижают конверсию T_4 и T_3, подавляют продукцию ТТГ гипофизом
Препараты лития	Подавляют секрецию T_4 и T_3, снижают конверсию T_4 и T_3
Бета-адреноблокаторы	Снижают конверсию T_4 и T_3
Салицилаты	Нарушают захват йода тиреоцитами, вытесняют T_3 и T_4 из связи с белками плазмы
Фуросемид	Вытесняет T_4 и T_3 из связи с белками плазмы
Гепарин	Вытесняет T_4 и T_3 из связи с белками плазмы, подавляет поступление T_4 в клетки

вании развивается при их одновременном приеме или интервале между приемами два часа. При интервале между приемами лекарственных препаратов более четырех часов их взаимодействие на уровне всасывания практически исключается.

Если пациенту, получающему левотироксин, необходимо лечение одним из вышеуказанных средств, препятствующих кишечной абсорбции, желательно увеличить промежуток времени между приемами препаратов по максимуму [19].

При совместном приеме с пищей всасывание одних лекарственных средств может замедлиться и снизиться, других, наоборот, ускориться.

Снижение всасывания левотироксина происходит при смешивании с пищей и может зависеть от ее качественного состава: содержания жиров, пищевых волокон, флавоноидов и т.д. Именно поэтому пациентам, получающим заместительную терапию, очень важно соблюдать правила приема левотироксина – утром за 30 минут до первого приема пищи.

Ускорение метаболизма T_4 в печени наблюдается при совместном приеме барбитуратов, рифампицина, фенитоина, карбамазепина [29].

В этой ситуации также необходимо увеличение дозы тиреоидных гормонов. При приеме эстрогенсодержащих препаратов в печени увеличивается синтез тироксинсвязывающего глобулина, что приводит к увеличению связанной фракции тиреоидных гормонов. При этом концентрация свободных тиреоидных гормонов может уменьшиться, что в ряде случаев может потребовать коррекции принимаемой дозы левотироксина.

Необходимость в увеличении дозы возникает при применении лекарственных средств, повышающих его клиренс (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, сертралин, хлорохин), препаратов, мешающих всасыванию L-T_4 в кишечнике (холестирамин, сукральфат, гидроксид алюминия, сульфат железа, волокнистые пищевые добавки), при повышении концентрации тироксинсвязывающего глобулина, обусловленном беременностью или приемом эстрогенов, при мальабсорбции или целиакии. Так, в одной из работ 20 пациентам с компенсированным гипотиреозом назначили 1200 мг кальция (в виде карбоната кальция) одновременно с L-T_4. Уровень ТТГ определяли исходно, через два месяца приема кальция и еще спустя два месяца после отмены кальция. Уровень ТТГ в среднем повысился с 1,6 до 2,7 мЕд/л и в дальнейшем после отмены кальция снизился до 1,4 мЕд/л [30].

Важно отметить, что кальция карбонат, цитрат и ацетат оказывают аналогичное влияние, снижая абсорбцию L-T_4 примерно на 20% у здоровых взрослых [31].

Иногда для достижения целевого уровня ТТГ пациенты получают дозу L-T_4, значительно превышающую расчетную. Согласно рекомендациям экспертов Американской тиреоидной ассоциации, целесообразно обследовать таких пациентов на наличие гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, атрофического гастрита или целиакии [3]. В дальнейшем в случае выявления и эффективного лечения данных заболеваний необходимо повторно оценить уровень ТТГ с последующей коррекцией дозы L-T_4 при необходимости. В проспективном нерандомизированном исследовании у пациентов, получавших большие дозы L-T_4 и не достигших компенсации гипотиреоза, эрадикация *Helicobacter pylori* привела к снижению уровня ТТГ с 30,5 до 4,2 мЕд/л. Более высокие дозы L-T_4 требовались пациентам с антителами к париетальным клеткам, при этом доза препарата коррелировала с титром антител и тяжестью гастрита [30].

Заключение

Назначение заместительной терапии требует тщательного подбора дозы L-Тироксина, а после компенсации гипотиреоза – ежегодного мониторинга уровня ТТГ. Врач должен мотивировать пациента на постоянный прием препарата, то есть пожизненно. Желательно, чтобы пациент получал препарат одного и того же производителя, поскольку из-за различия в ряде компонентов (наполнителей) препарата даже на фоне приема L-Тироксина в одной и той же дозе замена одного препарата другим может повлиять на степень компенсации гипотиреоза. При переводе пациента с одного препарата L-Тироксина на другой необходим контроль ТТГ через шесть – восемь недель и, возможно, коррекция терапии. Применение новой лекарственной формы препаратов L-Тироксин компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» позволит минимизировать риск их непереносимости, особенно у лиц с лактазной недостаточностью, а также повысить комплаентность пациентов.

Литература

1. *Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Гипотиреоз. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: РКИ Северо пресс, 2004.
2. *Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C.* The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. № 4. P. 526–534.
3. *Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J. et al.* Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement // Thyroid. 2014. Vol. 24. № 12. P. 1670–1751.
4. *Okosieme O.E.* Thyroid hormone replacement: current status and challenges // Expert Opin. Pharmacother. 2011. Vol. 12. № 15. P. 2315–2328.
5. *Okosieme O.E., Belludi G., Spittle K. et al.* Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population // QJM. 2011. Vol. 104. № 5. P. 395–401.
6. *Diez J.J.* Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness

of therapy // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2002. Vol. 57. № 5. P. M315–M320.
7. *Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В.* Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015. Т. 11. № 1. С. 22–34.
8. *Biondi B., Wartofsky L.* Treatment with thyroid hormone // Endocr. Rev. 2014. Vol. 35. № 3. P. 433–512.
9. *Oppenheimer J.H., Braverman L.E., Toft A. et al.* A therapeutic controversy. Thyroid hormone treatment: when and what? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. № 10. P. 2873–2883.
10. *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. Vol. 18. № 6. P. 988–1028.
11. *Roberts C.G., Ladenson P.W.* Hypothyroidism // Lancet. 2004. Vol. 363. № 9411. P. 793–803.
12. *Saha B., Maity C.* Alteration of serum enzymes in primary hypothyroidism // Clin. Chem. Lab. Med. 2002. Vol. 40. № 6. P. 609–611.
13. *Pilo A., Ievarsi G., Vitek F. et al.* Thyroidal and peripheral production of 3,5,3' – triiodothyronine in humans by multicompartmental analysis // Am. J. Physiol. 1990. Vol. 258. № 4. Pt. 1. P. E715–726.
14. *Baskin H.J., Cobin R.H., Duick D.S. et al.* American Association of Clinical Endocrinologist medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism // Endocr. Pract. 2002. Vol. 8. № 6. P. 457–469.
15. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражения в клинике / под ред. Б.В. Вейнтрауба. М.: Медицина, 2003.
16. Клиническая фармокология. Национальное руководство / под ред. Ю.В. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
17. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Литтера, 2006.
18. Quality Assurance of Pharmaceuticals: a Compendium of Guidelines and Related Matherials // WHO. 1997. Vol. 1. P. 62–104.
19. *Muñoz-Torres M., Varsavsky M., Alonso G.* Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine // Thyroid. 2006. Vol. 16. № 11. P. 1171–1173.
20. *Taylor J., Williams B.O., Frater J. et al.* Twice-weekly dosing for thyroxine replacement in elderly patients with primary hypothyroidism // J. Int. Med. Res. 1994. Vol. 22. № 5. P. 273–277.
21. *Soukleris M.G., Tam J.T., Knapp D.A.* Lactose content of typical medication regimens of ambulatory elderly patients // Consult. Pharm. 1997. Vol. 12. P. 259–265.
22. *Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A.* The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets // Int. J. Pharm. 2003. Vol. 264. № 1–2. P. 35–43.
23. *Surks M.I., Sievert R.* Drugs and thyroid function // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. № 25. P. 1688–1694.
24. *Chakera A.J., Pearce S.H., Vaidya B.* Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities // Drug Des. Devel. Ther. 2012. Vol. 6. P. 1–11.
25. *Santini F., Pinchera A., Marsili A. et al.* Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. № 1. P. 124–127.
26. *Pearce S.H., Brabant G., Duntas L.H. et al.* 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism // Eur. Thyroid. J. 2013. Vol. 2. № 4. P. 215–228.
27. *Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum // Thyroid. 2017. Vol. 27. № 3. P. 315–389.
28. *Wiersinga W.M., Duntas L., Fadeyev V. et al.* 2012 ETA Guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism // Eur. Thyroid. J. 2012. Vol. 1. № 2. P. 55–71.
29. *John-Kalarickal J., Pearlman G., Carlson H.E.* New medications which decrease levothyroxine absorption // Thyroid. 2007. Vol. 17. № 8. P. 763–765.
30. *Singh N., Weisler S.L., Hershman J.M.* The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine // Thyroid. 2001. Vol. 11. № 10. P. 967–971.
31. *Zamfirescu I., Carlson H.E.* Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations // Thyroid. 2011. Vol. 21. № 5. P. 483–486.

Patient with Hypothyroidism: Possibilities of Replacement Therapy

N.M. Platonova, MD, PhD[1], E.V. Birucova, MD, PhD, Prof.[2]

[1] *National Medical Research Center for Endocrinology*
[2] *A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*

Contact person: Nadezhda M. Platonova, doc-platonova@inbox.ru

Levothyroxin preparations are regarded as a golden standard of therapy for hypothyroidism. Selection of optimal hormone replacement therapy setting may be complicated and should be based on knowledge of physiology and clinical pharmacology. This review examines the factors affecting absorption, drug safety, thyroid hormone metabolism, and opportunities to improve the therapeutic efficacy of hormone replacement therapy. Selection of starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism in discussed.

Key words: *hypothyroidism, hormone replacement therapy, drug interaction, lactase deficiency*

МГМСУ

РНМОТ

МАЭ
МОСКОВСКАЯ ГОРОДСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

10/10/19

XV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА. ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Научные руководители:

Мкртумян Ашот Мусаелович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, член правления Московской городской ассоциации эндокринологов, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Петунина Нина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-эндокринолог Минздрава России по ЦФО, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

09.00—18.00

Москва, Новый Арбат, 36
Здание правительства Москвы
Малый конференц-зал

МЕДЗНАНИЯ+

127051, Россия, Москва,
Большой Каретный пер., 7

+7 495 699 14 65
+7 495 699 81 84

www.medq.ru
info@medq.ru

Реклама

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

[2] Международный социально-гуманитарный институт

Современные возможности диагностики и лечения диабетической полиневропатии

А.Н. Баринов, к.м.н.[1], А.В. Ефремов[2]

Адрес для переписки: Алексей Николаевич Баринов, mmom-mc@mail.ru

Для цитирования: *Баринов А.Н., Ефремов А.В.* Современные возможности диагностики и лечения диабетической полиневропатии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 22. С. 54–63.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-22-54-63

Полиневропатия у больных сахарным диабетом характеризуется поражением периферической сенсомоторной и вегетативной нервной системы, что может сопровождаться выраженным болевым синдромом. Хронический болевой синдром в стопах при сахарном диабете носит смешанный характер. В его развитии задействованы маладаптивные, нейропластические, хондропластические и психопластические механизмы, приводящие к формированию ноципластической боли. Понимание преобладающих механизмов хронизации боли позволяет реализовать комплексный персонифицированный подход к лечению, выбирать максимально безопасные и экономически целесообразные методы профилактики и реабилитации.

В статье рассматриваются современные методы диагностики и оценки степени тяжести диабетических полиневропатий, определяющие алгоритм лечения таких больных.

Ключевые слова: *диабетическая полиневропатия, невропатическая боль, психосоматика, ноципластическая боль, нейротропная терапия, Берлитион, гипнотерапия*

Введение

Диабетическая полиневропатия (ДПН) – заболевание, характеризующееся нарушением функции сенсорных, моторных и вегетативных периферических нервов в дистальных отделах конечностей и висцеральных сплетениях у лиц, страдающих сахарным диабетом (СД), при исключении других причин полиневропатии.

Несмотря на то что дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия признана самым частым осложнением сахарного диабета (СД), ее симптомы проявляются менее чем у половины больных. ДПН развивается в среднем через пять лет от начала СД 1 типа. При диагностировании СД 2 типа патология встречается в 10–15% случаев. Через 20 лет после постановки диагноза СД 1 типа распространенность ДПН возрастает как минимум до 20%, через 10 лет после постановки диагноза СД 2 типа – до 50% [1]. Болевая диабетическая полиневропатия наблюдается не менее чем у 25% пациентов.

Болевые и безболевые полиневропатии могут развиваться уже на стадии метаболического синдрома (рисунок) [2]. Так, поражение периферической нервной системы выявляется у 11% лиц с нарушением толерантности к глюкозе [2]. У 25–62% пациентов с идиопатической полиневропатией отмечается нарушение толерантности к глюкозе [3]. Поражение вегетативной нервной системы диагностируют у 20% больных СД. При длительности заболевания более 15 лет количество случаев возрастает до 60%. Поражение вегетативных нервных волокон нередко обнаруживают уже при дисметаболическом синдроме: у 5,9% пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, у 8,1% – с изолированным повышением гликемии натощак. 11,4% популяции с дисметаболическим синдромом имеют признаки автономной невропатии, в то время как в популяции 55–74 лет с нормальной толерантностью к глюкозе снижение вариабельности сердечного ритма встречается только в 4,5% случаев [2].

Необходимо отметить, что поражение вегетативной нервной системы при СД ассоциируется с мно-

гократным повышением риска сердечно-сосудистой смерти [1, 4]. Диабетическая полиневропатия включает в себя достаточно гетерогенные варианты, которые различаются клиническими проявлениями, течением и патогенезом [5]. Генерализованные диабетические полиневропатии можно классифицировать следующим образом:

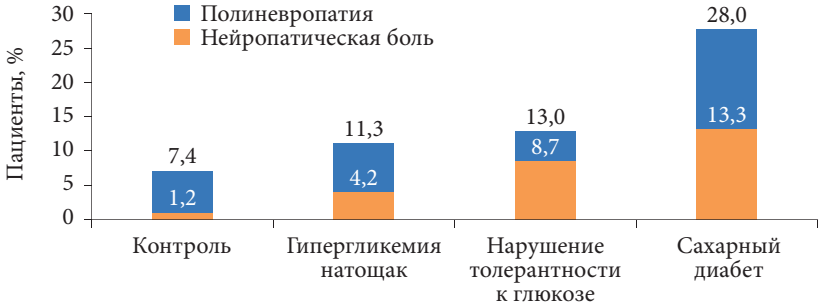
А. Дистальные симметричные сенсомоторные диабетические полиневропатии:

- ✓ с преимущественным поражением тонких нервных волокон;
- ✓ преимущественным поражением толстых нервных волокон;
- ✓ поражением как тонких, так и толстых нервных волокон (смешанные полиневропатии);

Б. Автономные (вегетативные) невропатии:

- ✓ кардиоваскулярная;
- ✓ гастроинтестинальная;
- ✓ урогенитальная;
- ✓ нарушение потоотделения;
- ✓ зрачковые нарушения.

В зависимости от типа пораженных нервных волокон клинические симптомы могут существенно варьироваться. Так, у больных ДПН с преимущественным поражением толстых нервных волокон наблюдаются нарушение чувствительности в дистальных отделах конечностей, сенситивная атаксия, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов. В тяжелых случаях может отмечаться слабость в мышцах-разгибателях стоп, однако мышечная слабость является нехарактерным симптомом ДПН.



Распространенность болевых и безболевых полиневропатий в общей популяции, популяции с метаболическим синдромом и сахарным диабетом

Патологический процесс зависит от длины нервного волокна. Первые симптомы появляются в стопах, постепенно распространяются на голень и только потом на кисти рук. Поэтому до развития сенсорных изменений в руках (симптом перчаток) существует резерв – разница между длиной рук и ног.

Диагностика

Диагностика ДПН основана на анализе:

- субъективных проявлений (жалоб больных);
- клинических нарушений (симптомов);
- результатов инструментальных методов обследования.

Субъективными признаками ДПН чаще всего являются боль, онемение, парестезии, жжение, преимущественно в нижних отделах конечностей, однако они весьма вариабельны, непостоянны (зависят от психологического состояния) и у большинства больных отсутствуют. В то же время именно они становятся причиной обращения за специализированной медицинской помощью на ранних стадиях нейродегенеративного процесса, когда болезнь-модифицирующее лечение особенно эффективно. При безболевых формах ДПН риск развития осложнений выше из-за гиподиагностики.

У пациентов с СД для правильного назначения терапии следует дифференцировать характер болевого синдрома, определить преобладающие механизмы его возникновения. В настоящее время наибольшее распространение получила биопсихосоциальная модель, согласно которой существует биологический источник ноцицептивной импульсации, при этом нарушаются механизмы ноцицепции и антиноцицепции. Значительное влияние на хронизацию боли оказывают психическое состояние, социальное окружение и статус пациента. В силу поражения при ДПН в первую очередь тонких волокон доминирующим симптомом является боль невропатического характера. Высокая интенсивность и частота психотравм у пациентов, страдающих сахарным диабетом, обусловливает развитие психопластических процессов, запускающих механизмы центральной сенситизации, дезингибиции и трансформации невропатического болевого синдрома в ноципластический.

У пациентов с СД для правильного назначения терапии следует дифференцировать характер болевого синдрома, определить преобладающие механизмы его возникновения. В настоящее время наибольшее распространение получила биопсихосоциальная модель, согласно которой существует биологический источник ноцицептивной импульсации, при этом нарушаются механизмы ноцицепции и антиноцицепции. Значительное влияние на хронизацию боли оказывают психическое состояние, социальное окружение и статус пациента

Для измерения интенсивности боли у взрослых наиболее удобным инструментом считается визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Она представляет собой десятисантиметровую линию, на которой пациент ставит отметку, соответствующую интенсивности испытываемой в данный момент боли. Расстояние от начала шкалы «Нет боли» до отметки измеряют в сантиметрах и переводят в баллы. Один сантиметр ВАШ соответствует одному баллу.

При ДПН боль носит режущий, прокалывающий, а также распирающий или ноющий характер. Как правило, она усиливается в ночное время и может сопровождаться жжением и онемением в стопах, покалыванием в голенях и стопах, ощущением отсиженной ноги.

Для количественной характеристики симптомов ДПН и контроля их динамики на фоне лечения применяют разные шкалы, основанные на субъективных признаках и клинических проявлениях болезни. Наибольшее распространение в клинических исследованиях и повседневной практике получила шкала общей оценки симптомов (Total Symptom Score – TSS), предложенная D. Ziegler и соавт. (табл. 1) [6].

TSS позволяет оценить такие субъективные симптомы, как:

1) стреляющая (по типу прострелов или прохождения электрического тока) боль;
2) жжение (чувство жара, как будто печет или горит, желание остудить кожу);
3) онемение (в том числе чувство одеревенения, отсиженности и т.п.);
4) парестезии (покалывание, чувство ползания мурашек и других насекомых по коже или под кожей, пузырьков газировки и т.п.).

Анализируется не только интенсивность, но и частота возникновения этих признаков ДПН. Сочетание различной интенсивности и частоты выражается в числовом значении – от нуля до 3,66 балла. Баллы, полученные по каждому симптому в отдельности, суммируются. Таким образом, общая оценка по TSS может составлять от нуля до 14,64 балла. Необходимо отметить, что иногда пациенты неправильно трактуют свои ощущения, описывая жжение, онемение или парестезии как боль. Чтобы получить правильную оценку по TSS, важно разъяснить больному понятия «онемение» и «парестезии». Подсчет баллов по TSS проводится с учетом симптомов, которые наблюдаются у больного в течение последних 24 часов. Важными преимуществами данного диагностического инструмента являются возможность количественной оценки выраженности ДПН и простота использования, недостатком – субъективность. Поэтому для уточнения состояния периферической сенсомоторной и вегетативной нервной системы требуется объективизация – клинический осмотр.

Клинический осмотр при подозрении на ДПН включает:

- ✓ выявление расстройства чувствительности;
- ✓ изменения рефлексов и степени мышечной слабости;
- ✓ вегетативных нарушений.

Для объективной оценки сенсомоторной дефицитарной симптоматики при ДПН используется счет невропатических нарушений в нижних конечностях (Neuropathy Impairment Score Lower Limb – NIS-LL) (табл. 2), прежнее название – Neuropathy Disabilithy Score (NDS). NIS-LL позволяет дать количественную характеристику симптомов при периферических невропатиях [7]: мышечной слабости, изменения рефлексов и нарушения чувствительности. Мышечная сила оценивается следующим образом: ноль баллов – норма, один – снижение на 25%, два – снижение на 50%, три – снижение на 75% (3,25 – движение с развитием усилия, 3,50 – движение без развития усилия, 3,75 – сокращение мышц без движения), четыре балла – паралич. Сохранность рефлексов определяют в диапазо-

Таблица 1. Шкала TSS, балл

Частота симптома	Интенсивность симптома			
	отсутствие	легкая	средняя	сильная
Редко	0	1,00	2,00	3,00
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

Таблица 2. Шкала NIS-LL

Показатель	Описание	Правая сторона	Левая сторона	Сумма
Мышечная сила	1. Сгибание бедра			
	2. Разгибание бедра			
	3. Сгибание в коленном суставе			
	4. Разгибание в коленном суставе			
	5. Сгибание голеностопного сустава			
	6. Разгибание голеностопного сустава			
	7. Разгибание пальцев стопы			
	8. Сгибание пальцев стопы			
Сухожильные рефлексы	9. Коленный			
	10. Ахиллов			
Чувствительность (большой палец ноги, концевая фаланга)	11. Тактильная чувствительность			
	12. Болевая чувствительность			
	13. Вибрационная чувствительность			
	14. Мышечно-суставное чувство			
Общая оценка				

не от нуля до двух баллов. Ноль означает норму, один – снижение рефлекса, два – его отсутствие. Для пациентов 50 лет и старше снижение ахиллова рефлекса оценивается как ноль, отсутствие – как один балл.

Определение порога тактильной, болевой и вибрационной чувствительности проводится в стандартных местах: дорсальная поверхность у основания ногтевого ложа терминальной фаланги указательного (рука) и большого (нога) пальцев, мышечно-суставного чувства – на терминальной фаланге указательного (рука) и большого (нога) пальцев. Чувствительность градуируется следующим образом: ноль баллов – норма, один – снижение, два балла – отсутствие.

Самым частым клиническим признаком ДПН признано нарушение чувствительности, которое может варьироваться от легкого онемения пальцев ног до глубокой анестезии с нейропатическими язвами и артропатией. Расстройства чувствительности, как правило, представлены в виде «перчаток» и «носков». При преимущественном нарушении функции толстых нервных волокон снижается вибрационная и проприоцептивная чувствительность. В случае поражения тонких нервных волокон отмечается нарушение болевой и температурной чувствительности, а также вегетативной функции. Тонкие нервные волокна, проводящие температурную чувствительность, поражаются раньше, чем толстые. Можно выявить изолированное нарушение температурной чувствительности (поражение тонких нервных волокон) без нарушения вибрационной, однако нарушение вибрационной чувствительности (поражение толстых нервных волокон) почти всегда сопровождается снижением порога температурной чувствительности.

Двигательные нарушения чаще представлены снижением или отсутствием рефлексов в ногах, в первую очередь ахилловых, что служит одним из основных показателей ДПН. Слабость в дистальных отделах ног (обычно в разгибателях стопы) и атрофия мышц стопы наблюдаются редко и свидетельствуют о тяжелой стадии ДПН. Для генерализованной ДПН нехарактерны выраженная мышечная слабость, генерализованная арефлексия, слабость дыхательной мускулатуры, поражение черепных нервов, выраженная асимметрия чувствительных и двигательных нарушений, острое начало и быстрое прогрессирование неврологических расстройств, преобладание неврологических симптомов в верхних конечностях, преобладание в клинической картине сенситивной атаксии при относительно сохранной функции проводников болевой и температурной чувствительности. Если подобные симптомы наблюдаются у пациентов с СД и исключены другие причины поражения периферических нервов, следует диагностировать атипичную форму ДПН или заболевание нервной системы другой этиологии.

Выраженная демиелинизация по данным электронейромиографии является поводом для проведения дополнительных исследований с целью выявить недиабетические полиневропатии. Правильная и своевременная постановка диагноза позволит провести эффективное патогенетическое лечение сопутствующих курабельных невропатий.

На протяжении нескольких десятилетий электронейромиография является основным инструментальным методом диагностики ДПН. Она признана объективным, чувствительным, воспроизводимым и стандартизированным методом. При ДПН необходимо исследовать двигательные и чувствительные нервные волокна на руках и ногах (например, икроножный, малоберцовый и большеберцовый нервы на ногах и срединный нерв на руках). При симметричной ДПН достаточно исследования нервов с одной стороны. Наиболее ранним электронейромиографическим признаком ДПН является аксональное поражение икроножного нерва с последующим снижением скорости проведения возбуждения. При электронейромиографическом исследовании тоннельных невропатий выявляются признаки локального поражения нервов в виде увеличения дистальной (резидуальной) латенции или локального снижения скорости проведения возбуждения. В ходе проведения ультразвукового исследования обнаруживают увеличение площади поперечного сечения и нарушение кабельного строения нерва как в местах, типичных для компрессии, так и в других местах, даже в отсутствие клинических симптомов. Полученные результаты подтверждают наличие у пациентов с СД морфологических изменений в периферических нервах, что делает их чувствительными к компрессии [8].

К недостаткам электронейромиографии можно отнести способность оценивать функцию только толстых, миелинизированных нервных волокон Aα и Aβ. Поэтому при преимущественном поражении тонких нервных волокон ее показатели будут в пределах нормы. В таких случаях следует использовать методики, разработанные специально для диагностики невропатий тонких нервных волокон: количественное сенсорное тестирование, биопсию кожи, конфокальную микроскопию роговицы.

Количественное сенсорное тестирование основано на определении пороговых величин тепловой (С-волокна) и холодовой (Aδ-волокна) чувствительности, а также тепловой и холодовой боли (С-волокна). Данный метод исследования является чувствительным и неинвазивным. Кроме того, он позволяет получить информацию о функции как тонких, так и толстых нервных волокон. В то же время количественное сенсорное тестирование является нестандартизированным методом, зависящим от внимания и настроя пациента, его готовности к сотрудничеству, антропометрических данных, и отличается вариабельностью результатов.

При биопсии кожи исследуется участок диаметром 3 мм на латеральной части голени ближе к дистальному отделу и проводится оценка плотности внутриэпидермальных нервных волокон. У пациентов с ДПН отмечается достоверное снижение плотности внутриэпидермальных нервных волокон. При этом на ранних стадиях болевой ДПН показатели ниже, чем при безболевой ДПН, что свидетельствует о большей вовлеченности в патологический процесс тонких нервных волокон. В диагностике невропатий тонких нервных волокон биопсия кожи имеет уровень доказательности А. Однако данный метод является инвазивным и в России используется преимущественно в научных работах, а не в рутинной практике.

Перспективным методом диагностики невропатии тонких нервных волокон представляется конфокальная микроскопия роговицы. Это быстрый и неинвазивный метод, характеризующийся высокой чувствительностью. С его помощью можно установить длину и плотность нервных волокон роговицы, которые у пациентов с ДПН достоверно ниже, чем в здоровой популяции. К сожалению, конфокальная микроскопия роговицы недостаточно внедрена в клиническую практику. Вместе с тем сопоставление данных конфокальной микроскопии роговицы, тестирования и электронейромиографии свидетельствует об определенном параллелизме результатов [8, 9].

В большинстве случаев поражение тонких нервных волокон сочетается с поражением вегетативных нервных волокон.

При автономной диабетической полиневропатии могут поражаться разные органы и системы, в частности сердечно-сосудистая, гастроинтестинальная, мочеполовая. Самым частым и серьезным проявлением автономной ДПН является кардиальная автономная невропатия. Признаками кардиальной автономной невропатии являются тахикардия покоя, фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия, ангидроз, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, аритмия, внезапная остановка сердца во время оперативного вмешательства, апноэ. Следует отметить, что кардиальная автономная невропатия длительное время может протекать бессимптомно, при этом увеличивается риск внезапной смерти, развития инфаркта и инсульта [4]. Поэтому так важно регулярно проводить скрининг частоты сердечных сокращений и артериального давления с помощью теста Эвинга, тем более что использование пульсоксиметрии значительно упрощает исследование дыхательной вариабельности сердечного ритма, проведение пробы Вальсальвы и ортостатической пробы «30:15» [10].

Важно подчеркнуть, что без применения стандартных общепризнанных тестов и шкал с оценкой адекватных характеристик ДПН и подсчетом ее выраженности точно определить тяжесть ДПН невозможно.

Существует несколько причин, по которым выявление и количественная оценка ДПН имеют большое значение в клинической практике. Во-первых, это позволяет как врачам, так и пациентам контролировать течение заболевания и своевременно принимать терапевтические меры. Во-вторых, эффективность лечения в первую очередь зависит от своевременного назначения препаратов. Наиболее эффективно лечение на начальных стадиях, поэтому раннее выявление заболевания и назначение терапии снижают затраты на лечение. Однако наличие у пациента тяжелой стадии ДПН не должно быть поводом для терапевтического нигилизма. Назначение патогенетической нейротропной терапии не только улучшает качество жизни таких больных, но и снижает риск смерти. В-третьих, объективная оценка тяжести ДПН позволяет подобрать адекватную симптоматическую и патогенетическую терапию. Не следует также забывать, что появление симптомов ДПН может свидетельствовать о декомпенсации сахарного диабета и служить основанием для изменения тактики сахароснижающей терапии: зуд может быть связан с гипергликемией, а крампи – с гипогликемией. В-четвертых, количественное тестирование симптомов ДПН с помощью разных шкал может быть применено для экспертной оценки степени ее тяжести, в том числе для оценки эффективности проводимой терапии.

Лечение

Существует весьма спорное мнение о так называемой точке невозврата при ДПН, которая в отсутствие контроля гликемии и адекватной патогенетической терапии представляет собой неуклонно прогрессирующее заболевание [11]. Ряд авторов полагают, что рано или поздно пациент проходит точку невозврата в развитии ДПН, за которой органические изменения настолько велики, что патогенетическое лечение (нейротропные препараты) не имеет смысла, и рассматривают его как нецелевое, например при тяжелом сенсорном дефиците или острой болевой невропатии Элленберга. Приверженцы теории точки невозврата считают нецелесообразной патогенетическую терапию в отделениях гнойной хирургии или дневных стационарах у пациентов с синдромом диабетической стопы, то есть с некурабельной, по их мнению, полиневропатией.

Данная точка зрения, на наш взгляд, является несостоятельной: даже при необратимом повреждении периферических нервов на одной стопе, например при гангрене, изменения периферических нервов в других конечностях, а также в автономной нервной системе остаются обратимыми. Поэтому данную концепцию следует рассматривать как противоречащую принципам гуманности. Это лишает больного надежды и служит поводом для отказа в специализированной медицинской помощи при тяжелых стадиях

ДПН, когда патогенетическая терапия жизненно необходима. Терапевтический нигилизм можно рассматривать как проявление маладаптивной социопластичности, приводящей к дегуманизации общества и снижению доверия к официальной медицине. Помимо возражений гуманистического толка можно привести экономическое обоснование необходимости патогенетического лечения у пациентов с кардиальной автономной невропатией. Такая терапия предотвращает тяжелую инвалидизацию вследствие сердечно-сосудистых осложнений, а также уменьшает затраты на уход и реабилитацию больных после инфаркта и острого нарушения мозгового кровообращения. Поэтому нейротропное лечение ДПН, на наш взгляд, необходимо проводить на любой стадии процесса, особенно интенсивно и парентерально – при тяжелых формах ДПН и в отделениях гнойной хирургии.

Лечение ДПН помимо контроля гликемии предполагает коррекцию модифицируемых факторов риска (отказ от курения, снижение избыточной массы тела, борьба с гиподинамией (лечебная ходьба и кинезиотерапия)), применение нейротропных препаратов для стимуляции репаративных процессов в периферических нервах, а также симптоматическую терапию болевого синдрома и вегетативных нарушений [12].

Согласно результатам проспективных исследований, компенсация нарушений углеводного обмена у пациентов с СД имеет первоочередное значение. Это замедляет развитие всех осложнений диабета, включая невропатии, а также снижает резистентность к фармакотерапии, вызванную неферментативным гликированием белков-рецепторов с изменением их третичной пространственной конфигурации и способности связываться с активным центром действующего вещества препарата. В то же время установлено, что оптимизация контроля гликемии позволяет предотвратить или замедлить прогрессирование ДПН только при СД 1 типа, но не при СД 2 типа.

Гипергликемия запускает каскад метаболических и сосудистых нарушений, приводящих к ДПН. Окислительный стресс, усиленное образование конечных продуктов гликирования, активация перекисного окисления липидов, индуцибельной NO-синтазы приводят к избыточному образованию свободных радикалов – молекул, обладающих повышенной реагентной способностью. Свободные радикалы нарушают целостность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и, как следствие, развитие невропатии. Активность антиоксидантной системы (в частности, супероксиддисмутазы, каталазы, глютатиона) у пациентов с ДПН снижена. Для преодоления окислительного стресса необходимо применение экзогенных антиоксидантов. Первое место среди антиоксидантов и препаратов, используемых для патогенетического лечения ДПН, занимает альфа-липоевая (тиоктовая) кислота, эффективность которой доказана в нескольких контролируемых клинических исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY 1, SYDNEY 2, NATHAN II), объединенных в одном метаанализе [6, 13, 14]. При назначении тиоктовой кислоты у пациентов с ДПН отмечено улучшение как позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение и парестезии), оцениваемой по TSS, так и негативной (снижение чувствительности, рефлексов на ногах и силы мышц стоп). Кроме того, зафиксирована положительная динамика при проведении электронейромиографии. При средневыраженных и тяжелых формах ДПН в начале лечения оптимальным считается внутривенное капельное введение тиоктовой кислоты. Берлитион® (тиоктовая кислота) применяется в дозе 600 мг в виде концентрата для инфузионной терапии в течение 15 дней с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток один раз в день (утром) за 30–40 минут до еды от двух до 12 месяцев в зависимости от тяжести ДПН. При легкой форме ДПН (TSS – от нуля до двух баллов, NIS-LL – ноль баллов) и легкой интенсивности болевого синдрома (ВАШ – не более 30 мм) возможно лечение таблетированными препаратами тиоктовой кислоты и нейротропными комплексами витаминов группы В без парентерального введения.

Витамины группы В применяют в качестве патогенетической терапии как диабетических, так и недиабетических невропатий. Использование нейротропных (способствующих регенерации нерва) комплексов витаминов группы В улучшает скорость проведения нервного импульса, ускоряет репаративные процессы в периферическом нерве, стимулирует нейропластичность и снижает выраженность болевого синдрома. Одновременное применение тиамина (B_1), пиридоксина (B_6) и цианокобаламина (B_{12}) стимулирует аксоплазматическую часть транспорта структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки, например холина. Тиамин способствует ремиелинизации через активацию фосфолипазы А. В результате усиливается гидролиз эфиров жирных кислот. Кроме того, посредством усиления энергообеспечения (аденозинтрифосфат) поддерживается аксоплазматический транспорт, что особенно важно для восстановления трофической функции нерва у пожилых пациентов. Пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков и сфингозина – структурного элемента мембраны нервного волокна и нейромедиаторов антиноцицептивной системы (серотонина, норадреналина). Цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот в клеточную мембрану и миелиновую оболочку. Применение витамина B_{12} способствует не только ремиелинизации (за счет активации трансметилирования, обеспечивающей синтез фосфатидилхолина – важного компонента мембраны нервных

клеток), но и снижению интенсивности болевого синдрома (за счет собственного антиноцицептивного действия). Отмечается усиление активности антидепрессантов при длительной адъювантной терапии витаминами группы В [15].

Назначение нейротропных комплексов, содержащих цианокобаламин, наиболее оправданно у пациентов с дефицитом витамина B_{12}, длительно принимавших метформин. Однако длительное (более десяти инъекций или двух месяцев перорально) введение цианокобаламина нецелесообразно в связи с его способностью депонироваться в тканях печени и селезенки. Поэтому для длительного перорального приема лучше назначать нейротропные комплексы, которые содержат бенфотиамин, продемонстрировавший высокую эффективность в лечении ДПН [16]. Бенфотиамин после всасывания превращается в биологически активный кофермент, который незаменим в углеводном обмене и обеспечивает энергоснабжение в нервных клетках. Известно, что при СД 1 и 2 типов уровень тиамина в плазме снижается. Производные тиамина активируют транскетолазу, блокирующую процессы неферментативного гликирования белков аксональных мембран с образованием конечных продуктов гликирования, приводящих к изменению третичной структуры белков-рецепторов и ионных каналов, тем самым нарушая их функцию в нервном волокне. Помимо этого бенфотиамин уменьшает индуцированную конечными продуктами гликирования сосудистую эндотелиальную дисфункцию, что также снижает токсические эффекты гипергликемии. Недостаточная эффективность применявшихся ранее традиционных препаратов тиамина можно объяснять тем, что тиамин – водорастворимое соединение, поэтому усваивается примерно 10% принятой дозы. Бенфотиамин – это жирорастворимый предшественник тиамина с более высокой биодоступностью в отличие от водорастворимых форм витамина B_1, он в десять раз быстрее накапливается в тканях, практически 100% дозы переходит в активную форму. Это дает большое преимущество.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании BENDIP продемонстрирована зависимость эффективности бенфотиамина как от принимаемой дозы (не менее 300 мг/сут), так и от продолжительности приема (не менее шести недель) [16].

При выраженной болевой ДПН (TSS – от четырех до шести баллов, ВАШ – от 60 до 100 мм, NIS-LL – от одного до 12 баллов) и на поздних стадиях ДПН (TSS – от нуля до 3,66 балла, NIS-LL – более шести баллов вне зависимости от ВАШ) парентеральное введение препарата Берлитион® (№ 15 внутривенно капельно) назначается раз в полгода с последующим переходом на пероральный прием в дозе 600 мг утром за полчаса до еды не менее двух месяцев. В наиболее тяжелых случаях Берлитион® должен приниматься постоянно до достижения значимого регресса дефицитарных невропатических расстройств. При легкой форме ДПН (TSS – от нуля до двух баллов, NIS-LL – ноль баллов) и легкой интенсивности болевого синдрома (ВАШ – не более 30 мм) возможно использование препарата Берлитион® в форме таблеток в дозе 600 мг/сут в течение восьми недель, без парентерального введения.

Лечение невропатической боли при ДПН рекомендуют начинать при ее интенсивности более 40 мм по ВАШ. Таким образом, при легкой степени выраженности проявлений ДПН (TSS – от нуля до двух баллов, NIS-LL – ноль баллов) и легкой интенсивности болевого синдрома (ВАШ – не более 30 мм) можно использовать только нейротропную терапию препаратом Берлитион® без добавления болеутоляющих средств. Аналогичной тактике следует придерживаться и на поздних стадиях ДПН (TSS – от нуля до 3,66 балла, NIS-LL – более шести баллов) в отсутствие или при малой интенсивности болевого синдрома. В ряде случаев у пациентов с тяжелыми формами ДПН болевой синдром развивается или усиливается на фоне патогенетической терапии нейротропными препаратами. Это может объясняться стимуляцией нейропластических процессов, возвращающих утраченную чувствительность соматосенсорной нервной системы.

Рационально-разъяснительная психотерапия, формирующая положительное отношение больных к сенсорным феноменам, появляющимся на фоне нейротропной терапии препаратом Берлитион®, способна направить нейропластические процессы в центральной нервной системе в адаптивное русло, избежать катастрофизации и социальной дезадаптации, трансформации боли в ноципластическую. При развитии дезадаптирующего болевого синдрома на любом этапе терапии у данной категории больных возможно добавление в схему лечения антиконвульсантов (габапентиноидов) для быстрого купирования невропатического болевого синдрома.

Включение прегабалина в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету согласно приказу Минздрава России от 10.09.2015 № 634Н «О внесении некоторых изменений в некоторые приказы Министерства здравоохранения и социального развития РФ и Министерства здравоохранения РФ», привело к сложностям административного характера при их назначении. Габапентин не вызывает лекарственной зависимости и не входит в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету, поэтому в настоящий момент его назначение для лечения невропатической боли при ДПН является оптимальным. При выраженной болевой форме ДПН (TSS – от четырех до шести баллов, ВАШ – от 60 до 100 мм, NIS-LL – от одного до 12 баллов) начальная рекомендованная доза габапентина состав-

ляет 300 мг в первый день, 600 мг (в два приема) во второй и 900 мг (в три приема) в третий день. Дальнейшее увеличение суточной дозы осуществляется последовательным прибавлением 300 мг до достижения оптимальной дозы 1800 мг/сут. Для достижения максимального эффекта с 15-го дня применения суточную дозу можно увеличить до 2400 мг при нормальной переносимости, начиная с 21-го дня – до 3600 мг. В рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировано, что комбинация габапентина с витаминами группы В позволяет использовать меньшие дозы габапентина [17].

В лечении хронической невропатической боли у пациентов с ДПН традиционно используют ингибиторы обратного захвата моноаминов, которые повышают концентрацию медиаторов в синапсах антиноцицептивной системы, активируют антиноцицептивную систему и подавляют проведение боли. Наименее селективные трициклические антидепрессанты – амитриптилин и имипрамин, обладающие максимальной анальгетической способностью при хронической боли, – имеют широкий спектр побочных эффектов, что не позволяет назначать их больным с автономной невропатией. Антидепрессанты двойного действия – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), в частности венлафаксин и дулоксетин, – показали высокую анальгетическую активность при нейропатических болях различной этиологии, сопоставимую с таковой трициклических антидепрессантов. При этом спектр побочных эффектов СИОЗСиН значительно меньше, чем у трициклических антидепрессантов, из-за отсутствия антихолинергического действия. Поэтому СИОЗСиН могут применяться при невропатической боли у пациентов с ортостатической гипотензией [5, 10, 12]. Данная группа препаратов обладает кумулятивным эффектом – обезболивающее действие развивается через две – четыре недели, требует длительного (в среднем три месяца) приема с постепенной отменой. Третьей линией терапии невропатической боли при ДПН считаются опиоиды, трамадол, трансдермальные системы с 5%-ным лидокаином, а также ботулотоксин А для внутрикожных инъекций.

Однако у ряда пациентов стандартное лечение антиконвульсантами, антидепрессантами и даже опиоидными анальгетиками не приводит к уменьшению невропатического болевого синдрома даже на 50%. Нередко боли из стоп, кистей распространяются в смежные анатомические области (голень, бедро, предплечье), а также в отдаленные анатомические структуры (лицо, шею, грудь, живот). Эти признаки центральной сенситизации дают основания предполагать, что нейропатическая боль трансформировалась в ноципластическую.

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, ноципластическая боль – боль, возникающая в связи с измененной ноцицепцией в отсутствие четких признаков существующего или возможного повреждения ткани, вызывающего активацию периферических ноцицепторов, а также признаков заболевания или повреждения соматосенсорной нервной системы, способных вызвать эту боль [18]. Под измененной ноцицепцией подразумеваются неадаптивные (или маладаптивные) пластические процессы в психике (эндогенные процессы можно определить как психопластичность, экзогенные – социопластичность), а также в нервной (нейропластичность), мышечной (миопластичность), хрящевой (хондропластичность), костной (остеопластичность) и других системах. Вклад каждого из вышеперечисленных компонентов в формирование ноципластической боли различается у разных пациентов, что обусловливает ответ на проводимую терапию.

При включении психопластических механизмов ноципластической боли подсознание пациента, не желая встречи сознательного с негативной эмоцией, имеющей начало в психотравме в прошлом, вызывает восприятие боли на телесном уровне, а сознательное, сталкиваясь только с негативным аффектом без знания о предшествующей психотравме, через свойственную сознательному рационализацию, формирует страх боли от любого движения – кинезиофобию (боязнь расширения и поддержания привычного объема двигательной активности). Этому способствуют такие преморбидные особенности, как тревожность, нерешительность, алекситимия и другие нарушения социальной коммуникации, которые иногда могут закладываться в моменты психотравм в детстве и даже во внутриутробном периоде. Одним из наиболее ярких проявлений нарушений социальной коммуникации при болевых синдромах можно считать катастрофизацию боли – психопатологический процесс, который характеризуется дезадаптивной, негативной оценкой определенных симптомов и повышенным вниманием к ним. Иногда такая оценка следует из диссоциированных в подсознании психотравм, внутри которых имеются триггеры, активирующие эти психотравмы, вытесняя их в сознание пациента и вызывая поведение, мысли, психические или вегетативные реакции, которые могут быть классифицированы как психосоматические болезни. В катастрофизации выделяют три компонента:

1) постоянное размышление (rumination) – пациент постоянно думает о каком-то симптоме. Такие мысли – следствие активированной через триггеры психотравмы, они приводят к принудительному мышлению, например в виде часто повторяющихся негативных мыслей, зацикленности на них;
2) безнадежность (helplessness) – пациент считает, что его состояние ужасно и сложившаяся ситуация непреодолима. Безна-

дежность может быть следствием множественных психотравм, в которых человек многократно убеждался в своей беспомощности. В ее основе всегда будет конкретная ситуация – ядро чувствительности, в которой заложен сильный страх. Он будет потенцироваться терапевтическим нигилизмом врача, придерживающегося мнения о наличии точки невозврата;

3) преувеличение (magnification) – пациент ожидает чего-то плохого, преувеличивая тяжесть заболевания. Переживаемые в данный момент времени негативные аффекты с помощью триггеров могут активировать сходные предшествующие диссоциированные в подсознании аффекты (неразрешенные конфликты, ситуации из прошлого), тем самым вызывая симптомы, мысли и образы, заложенные в нейрональных сетях в момент психотравм.

Триггер работает, когда любой якорь VAKOG (каналы восприятия: V – visual, A – audial, K – kinesthetic, O – olfactory, G – gustatory), запрограммированный в момент психотравмы, активирует ее со всеми негативными аффектами, поведением, мыслями. Однако триггером может быть и сама боль. Так, боль активирует другой инцидент из прошлого, в котором также была пережита негативная эмоция (например, при аналогичной симптоматике при проведении магнитно-резонансной томографии обнаружена грыжа межпозвоночного диска и дана категоричная рекомендация о проведении оперативного лечения с угрожающими установками: «Откажут ноги, ходить будешь только под себя, вечный памперс»). В результате через сложение отрицательно окрашенных эмоций боли и страха болевые ощущения кажутся чрезмерными. При этом дезактуализация предшествующей психотравмы, например разъяснение о доброкачественной природе изменений в позвоночнике, приведет к уменьшению боли.

Именно триггеры обеспечивают так называемый психосоматический компонент, который есть у любого заболевания. Если нет психотравмы, то нет и триггеров, ведущих к ее развитию. Если нет триггеров, скорее всего, нет психотравмы или она является латентной. Возрастная регрессия возможна по любым триггерам, включая негативный аффект и боль. Посредством гипноанализа возможно выявление этих триггеров – первичных психотравмирующих событий, приведших к формированию патологических ноциогенных нейрональных сетей, активируемых отрицательными эмоциональными переживаниями больного. Для этого в гипнотическом состоянии необходимо дать инструкцию пациенту согласно одной из техник возрастной регрессии школы гипноза OMNI [11]. Например, предложить сконцентрироваться на ощущениях от негативного аффекта, следовать по негативному аффекту к самой ранней ситуации, когда пациент почувствовал эту эмоцию впервые, далее расспросить о ситуации, в которой пациент находится в регрессии, подробнее, а после ревивификации психотравмирующей ситуации разрешить ее (перепрожить с использованием накопленного жизненного опыта), решив внутренние и внешние конфликты. Для этого можно использовать разные психотерапевтические техники, в частности гештальт-терапию или технику OMNI [19].

По мнению целого ряда авторов, в том числе M.J.L. Sullivan (1990), катастрофизация является самостоятельным, отдельным в первую очередь от депрессии феноменом. Установлено, что уровень катастрофизации является предиктором боли и не всегда связан с выраженностью аффективных расстройств. Считается, что катастрофизация – связующее звено между депрессией и болью. Она опосредует влияние боли на аффективную сферу и наоборот. Наличие вышеописанного психопластического компонента, связанного с формированием патологических (маладаптивных) ноциогенных нейрональных сетей, активируемых отрицательными эмоциональными переживаниями больного, нивелирует эффективность проводимой обезболивающей фармакотерапии.

Лечение ноципластической боли при ДПН, направленное на маладаптивный нейропластический компонент, помимо антиконвульсантов (каналомодуляторов), антидепрессантов (стимуляторов активности антиноцицептивной системы) должно включать кратковременные психологические интервенции (рационально-разъяснительная психотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, биологическая обратная связь и т.д.). Наиболее сложные случаи могут быть решены с использованием гипноаналитических техник OMNI [19], которые включают в себя ревивификацию и перепроживание диссоциированных в подсознании пациента психотравм.

Заключение

Диабетическая полиневропатия представляет собой сложную, но решаемую медико-социальную проблему. Для сохранения нормального качества жизни больных СД требуется регулярное (раз в год) неврологическое обследование и исследование вариабельности сердечного ритма, а при выявлении поражения нервной системы – как можно более раннее назначение патогенетической терапии препаратами альфа-липоевой кислоты (например, препаратом Берлитион®). Тяжелые стадии ДПН не являются поводом для отказа больному в проведении патогенетической нейротропной терапии, так как точки невозврата при ДПН не существует и следует бороться за выживание пациента. Основой успешной персонифицированной терапии боли при ДПН является адекватная диагностика как нейропластических, так и психопластических изменений с установлением преобладающих механизмов ее хронизации.

Литература

1. *Maffi P., Secchi A.* The Burden of Diabetes: Emerging Data // Dev. Ophthalmol. 2017. Vol. 60. P. 1–5.
2. *Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al.* Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // Pain Med. 2009. Vol. 10. № 2. P. 393–400.
3. *Ziegler D., Papanas N., Vinik A.I., Shaw J.E.* Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes // Handb. Clin. Neurol. 2014. Vol. 126. P. 3–22.
4. *Spallone V., Ziegler D., Freeman R. et al.* Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // Diabetes Metab. Res. Rev. 2011. Vol. 27. № 7. P. 639–653.
5. *Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L. et al.* Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 1. P. 136–154.
6. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al.* Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetologia. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
7. *Bril V.* NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy // Eur. Neurol. 1999. Vol. 41. Suppl. 1. P. 8–13.
8. *Valk G.D., Nauta J.J., Strijers R.L., Bertelsmann F.W.* Clinical examination versus neurophysiological examination in the diagnosis of diabetic polyneuropathy // Diabet. Med. 1992. Vol. 9. № 8. P. 716–721.
9. *Копишинская С.В., Густов А.В., Колчанова Т.В.* Иммуногистохимия кожного биоптата с подсчетом С-волокон как новый современный метод диагностики полиневропатии // Архив патологии. 2015. № 3. С. 43–49.
10. *Баринов А.Н.* Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение // Эффективная фармакотерапия. 2017. Выпуск 29. Эндокринология № 2. С. 40–51.
11. *Бреговский В.Б., Хуторная О.Е., Карпова И.А.* Роль альфа-липоевой кислоты в комплексном лечении диабетической полинейропатии нижних конечностей // Consilium Medicum. Неврология и ревматология. Приложение. 2014. № 2. С. 43–46.
12. *Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А.* Диабетические и недиабетические полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 4. С. 113–121.
13. *Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al.* Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
14. *Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
15. *Almeida O.P., Ford A.H., Hirani V. et al.* B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Br. J. Psychiatry. 2014. Vol. 205. № 6. P. 450–457.
16. *Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al.* Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008. Vol. 116. № 10. P. 600–605.
17. *Mimenza A.A., Aguilar N.S.* Clinical trial assessing the efficacy of gabapentin plus B complex (B1/B12) versus pregabalin for treating painful diabetic neuropathy // J. Diabetes Res. 2016. Vol. 2016. ID 4078695.
18. *Treede R.D.* The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes // Pain Rep. 2018. Vol. 3. № 2. ID e643.
19. omnihypnosis.com/

Modern Possibilities of Diagnosis and Treatment of Diabetic Polyneuropathy

A.N. Barinov, PhD[1], A.V. Yefremov[2]

[1] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*
[2] *International Social and Humanitarian Institute*

Contact person: Alexey N. Barinov, mmom-mc@mail.ru

Polyneuropathy in patients with diabetes mellitus is characterized by damage of the peripheral sensorimotor and autonomic nervous system, which can be accompanied by severe pain syndrome. Chronic pain syndrome in the feet in the situation of diabetes is mixed. In its development there are involved maladaptive, neuroplastic, chondroplastic and psychoplastic mechanisms leading to the formation of nociplastic pain. The understanding of the prevailing mechanisms of pain chronization in each case allows to implement complex personalized approach to treatment and to choose the most safe and cost-effective methods of prevention and rehabilitation. The article deals with modern methods of diagnosis and assessment of the diabetic polyneuropathy severity, which determine the algorithm of such patients treatment.

Key words: *diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, nociplastic pain, psychosomatics, neurotropic therapy, Berlition, hypnotherapy*

VIII Национальный конгресс эндокринологов
«Персонализированная медицина и практическое здравоохранение»

Роль микробиоты в развитии сахарного диабета 2 типа и ожирения, а также возможные пути коррекции

В рамках VIII Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» 22 мая 2019 г. при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» состоялся симпозиум, посвященный роли микробиоты в развитии сахарного диабета 2 типа и ожирения, а также поиску возможных путей ее коррекции. Ведущие российские эксперты в области гастроэнтерологии и эндокринологии обсудили современные проблемы лечения сахарного диабета, особенности состава и функций микробиоты человека, а также влияние микробиоты на развитие метаболических нарушений. Особое внимание участники симпозиума уделили препаратам, действие которых направлено на коррекцию гипергликемии и метаболических нарушений через модуляцию состава микробиоты.

Д.м.н., профессор М.Д. Ардатская

Системные функции микробиоты

Открыла симпозиум д.м.н., профессор кафедры терапии и гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ Мария Дмитриевна АРДАТСКАЯ сообщением о роли микробиоты в поддержании жизненно важных функций организма. Она отметила, что последние десятилетия вопросы влияния микробиоты на организм человека вызывают все больший интерес медицинской общественности. Разрабатываются новые направления терапии различных заболеваний, основанные на знаниях о микробиоме, такие как трансплантация микробиома, использование пробиотиков, пребиотиков и контрабиотиков. Ученые продолжают изучать взаимодействие «хозяин – микробиом», разрабатывают антибиотики нового поколения.

Микробиота, или микробиом, – собирательное название микроорганизмов, находящихся в симбиозе с организмом человека. В человеческом организме обитает свыше 10 000 видов разных микроорганизмов. Геном человека содержит около 22 000 генов, микробиом добавляет еще около 8 млн уникальных бактериальных генов. Таким образом, генов бактерий в 360 раз больше, чем человеческих.

Говоря о научных достижениях XXI в., необходимо напомнить, что они основаны на открытиях в области микробиологии и медицины прежних лет. Еще в начале XX в. И.И. Мечников говорил о том, что «многочисленные и разнообразные ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют его физическое и духовное здоровье».

Последние данные свидетельствуют, что численность микроорганизмов в организме человека более 10^{13}–10^{15}. Общая масса всей микробиоты составляет 1–3% массы тела. Популяционный состав превышает 10 000–30 000 видов (70 000 штаммов), из них только 10% можно культивировать. В составе микробиома человека преобладают представители филов *Bacteroides* (грамнегативные бактерии, принадлежащие к почти двадцати родам) и *Firmicutes* (грампозитивные бактерии, принадлежащие к более чем 200 родам), за которыми следуют *Actinobacteria, Proteobacteria* и *Archea*. При этом выделяют три энтеротипа – *Bacteroides, Prevotella, Ruminococcus*. Наибольшее количество микроорганизмов обитает в толстой кишке, что составляет около 70% микроорганизмов, населяющих организм человека[1].

[1] *Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др.* Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 5. С. 13–50.

Основными характеристиками микробиоты являются видовое разнообразие, функциональная избыточность и стабильность. Считается, что человек в большей степени сообщество прокариотических, чем эукариотических клеток. Генный состав бактерий доминирует над собственными генами человека. На замену всех эукариотических клеток требуется не менее 20–25 лет. За это время все симбиотические микроорганизмы заменяются не менее пяти-шести раз. Как известно, 80% всей энергии человека образуется в митохондриях эукариотических клеток, 20% – кишечные микроорганизмы. При этом 90% энергии, требуемой для функционирования клеток пищеварительного тракта, поставляют именно кишечные бактерии.

Безусловно, с биоразнообразием тесно связаны еще две ключевые характеристики микробиоты – стабильность и функциональная избыточность. Биоразнообразие повышает устойчивость микробных сообществ в отношении различного рода экологических факторов, как абиотических, так и биотических, в том числе антропогенных. Стабильность (устойчивость) микробиоты во многом определяется состоянием ее ключевых видов, составляющих так называемое ядро микробиоты[2].

Применительно к микробиоте кишечника функциональная избыточность – это возможность выполнения сходных метаболических функций филогенетически различными микроорганизмами, то есть фактически возможность замещения одних видов другими без потери функции. Микробная экосистема кишечника обладает высокой степенью функциональной избыточности, биологический смысл которой заключается в поддержании функциональной стабильности микробиоты, обеспечивающей ей определенные эволюционные преимущества во взаимоотношениях с организмом хозяина[3].

Накопленные данные свидетельствуют, что для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) типичны 1000–1150 видов бактерий. Каждый человек имеет набор из 160 типичных бактерий, 75% видов бактерий являются общими для 50% людей. При этом 57 видов бактерий встречаются более чем у 90% людей[4].

Что касается филометаболического ядра микробиоты кишечника, как минимум половина родов, претендующих на ключевые позиции, относятся к бутират-продуцирующим микроорганизмам, остальные являются продуцентами еще двух основных короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) (ацетата, пропионата), а также важнейших интермедиаторов метаболизма – лактата, сукцината и формиата[5].

На сегодняшний день в зависимости от особенностей бактериального кода можно определить риск развития разных заболеваний. По превалированию в определенном филуме микроорганизмов выделяют энтеротипы. У пациентов с энтеротипом *Bacteroides* отмечают низкий риск развития ожирения. Пациенты с *Privotella* более подвержены риску образования язв. Наличие *Ruminococcus* ассоциируется с повышением риска развития сахарного диабета (СД). Микробиом играет важную роль при функциональных заболеваниях ЖКТ, ожирении и СД, при болезнях сердца, бронхиальной астме и рассеянном склерозе, а также при неврологических состояниях, в частности аутизме[6].

Как было сказано ранее, состав бактериома ЖКТ меняется на протяжении всей жизни человека. Помимо энергетической микробиота выполняет защитную и метаболическую функции. Фактически она задействована во всех основных обменных процессах.

Свои функции микробиота осуществляет путем внутриклеточных, дистанционных и контактных взаимодействий. При внутриклеточных взаимодействиях достигается эффект обмена клеточным материалом. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее «своей» для иммунной системы макроорганизма. Эпителиальные клетки в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены. Белки TLR и NOD запускают неспецифический и специфический иммунный ответ. Вследствие контактного взаимодействия нормальная микрофлора подавляет воспалительные реакции и тормозит определенные пути передачи сигнала, тем самым поддерживая кишечный гомеостаз[7].

Дистанционное взаимодействие реализуется через ряд метаболитов и компонентов клеток микробиоты, играющих роль регуляторов, медиаторов (сигнальные молекулы).

Знание структуры того или иного метаболита микрофлоры, путей реализации его функций в различных биохимических процессах позволяет разработать методы таргетного лечения ряда заболеваний. Сегодня в арсенале врачей появился новый класс препаратов – метабиотики. Они содержат продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов. Наиболее эффективными являются такие низкомолекулярные

[2] *Martínez I., Muller C.E., Walter J.* Long-term temporal analysis of the human fecal microbiota revealed a stable core of dominant bacterial species // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 7. ID e69621.

[3] *Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. et al.* A core gut microbiome in obese and lean twins // Nature. 2009. Vol. 457. № 7228. P. 480–484.

[4] *Qin J., Li R., Raes J. et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature. 2010. Vol. 464. № 7285. P. 59–65.

[5] *Rey F.E., Faith J.J., Bain J. et al.* Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285. № 29. P. 22082–22090.

[6] *Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al.* Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. 2011. Vol. 473. № 7346. P. 174–180.

[7] *Ардатская М.Д.* Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микроэкологических нарушений кишечника // Медицинский совет. 2015. № 13. С. 94–99.

метаболиты, как КЖК. При этом масляная кислота (бутират) – одна из основных КЖК, продуцируемых индигенной микрофлорой. Роль кишечной микрофлоры заключается в синтезе необходимого количества КЖК в нужной пропорции. Уровень и соотношение КЖК являются важным параметром кишечного гомеостаза, который должен поддерживаться в заданном диапазоне.

Таким образом, низкомолекулярные соединения микробного происхождения всегда присутствуют в биологических жидкостях как здорового, так и больного человека. Нарушение гомеостаза этих молекул служит фактором риска развития разных заболеваний.

Как отметила профессор М.Д. Ардатская, с дисбиозом и повышенной проницаемостью кишечного барьера ассоциированы такие заболевания, как патологии поджелудочной железы, метаболический синдром, ожирение, болезни сердца, СД. По данным исследований, наиболее частыми проявлениями гастроэнтерологической формы диабетической автономной нейропатии являются заболевания пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Установлена ассоциация метаболического синдрома, СД и нарушения микробиоты кишечника. При этом микроэкологические нарушения являются стереотипными[8, 9].

На сегодняшний день доказана роль КЖК (уксусная, пропионовая и масляная кислоты) в регуляции углеводного и липидного обмена. Масляная кислота вовлекается в синтез жирных кислот и липидов. Изменение содержания КЖК в сыворотке крови отражает нарушение липидного обмена, а именно нарушение обмена стеринов, к которым относятся холестерин, триглицериды и желчные кислоты. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что масляная кислота может способствовать предотвращению развития ожирения и снижению инсулинорезистентности.

Среди механизмов действия масляной кислоты усиление расходования энергии клеткой за счет усиления функции митохондрий, подавление экспрессии ключевых генов, ответственных за биосинтез холестерина в кишечнике, активация клеток бурой жировой ткани, которая расщепляет белую жировую ткань и препятствует ожирению.

Нормальная микробиота кишечника поддерживает оптимальную продукцию гормонов инкретинового ряда в ответ на прием пищи, передачу сигнала по блуждающему нерву и контроль гликемии. Нарушение баланса кишечной микробиоты может являться причиной развития резистентности к инкретинам (глюкагоноподобному пептиду 1 (ГПП-1))[10, 11].

В некоторых работах доказано существование гомологов человеческого фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) у комменсальных бактерий (*Prevotella, Lactobacillus*). В исследованиях на животных наблюдалась значительная ДПП-4-подобная активность в клетках микробиоты. Предполагается, что ДПП-4-подобная активность, закодированная в интестинальном микробиоме, может представлять новый механизм модулирования пищеварения, метаболизма и поведения организма хозяина[12].

Коррекция нарушений микробиоты кишечника прежде всего включает соблюдение рекомендаций по диете, лечение патологии, приведшей к их развитию, деконтаминацию условно патогенной флоры, восстановление эубиоза, поддерживающую терапию основного заболевания.

В ряде работ отмечено, что кишечная микробиота, рост которой селективно стимулируется пищевыми волокнами, улучшает течение СД 2 типа[13]. В то же время доказано положительное влияние терапии метформином и ингибиторами ДПП-4 на микробиоту кишечника. Так, применение ингибиторов ДПП-4 приводило к увеличению доли бактерий, продуцирующих КЖК, изменению соотношения бактериальных сообществ и коррекции дисбиоза при СД 2 типа.

Для восстановления эубиоза наиболее эффективным средством являются пребиотики. Это вещества немикробного происхождения, способные оказывать регулирующее влияние на кишечную микрофлору через селективную стимуляцию роста или усиление метаболической активности представителей нормальной микрофлоры. Основными представителями пребиотиков являются натуральные пищевые волокна (псиллиум), олигосахариды натурального (инулин) или искусственного происхождения (лактитол, лактулоза), кальция пантотенат, парааминобензойная кислота, лизоцим. Растворимые волокна, такие как псиллиум, могут связывать желчные кислоты в кишечнике и способствовать выведению холестерина. При прохождении по кишечнику пищевые волокна формиру-

[8] *Sellin J.H., Chang E.B.* Therapy insight: gastrointestinal complications of diabetes – pathophysiology and management // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 5. № 3. P. 162–171.

[9] *Полунина Т.Е.* Патология желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011. № 5. С. 12–18.

[10] *Grasset E., Puel A., Charpentier J. et al.* A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces GLP-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism // Cell. Metab. 2017. Vol. 25. № 5. P. 1075–1090.

[11] *Claus S.P.* Will gut microbiota help design the next generation of GLP-1-based therapies for type 2 diabetes? // Cell Metab. 2017. Vol. 26. № 1. P. 6–7.

[12] *Olivares M., Schüppel V., Hassan A.M. et al.* The potential role of the dipeptidyl peptidase-4-like activity from the gut microbiota on the host health // Front. Microbiol. 2018. Vol. 9. P. 1900.

[13] *Zhao L., Zhang F., Ding X. et al.* Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes // Science. 2018. Vol. 359. № 6380. P. 1151–1156.

ют матрикс, физико-химические свойства которого обусловливают удержание воды, катионообменные и адсорбционные эффекты, чувствительность к бактериальной ферментации в толстой кишке. В желудке под влиянием пищевых волокон замедляется эвакуация пищи, что создает более длительное чувство насыщения, ограничивает потребление высокоэнергезированной пищи и способствует снижению избыточной массы тела[7].

По словам докладчика, одним из перспективных направлений в области коррекции микробиоты человека является реализация концепции метабиотического воздействия. Это принципиально новый подход к предотвращению и ликвидации хронического дефицита низкомолекулярных биологически и фармакологически активных микробных соединений за счет внедрения в медицинскую практику и в продукты функционального питания метабиотиков. С помощью метаболитов – продуктов жизнедеятельности пробиотических микроорганизмов – можно лечить не только гастроэнтерологическую патологию, но и, возможно, болезнь Альцгеймера. В реальной клинической практике для поддержания гомеостаза в толстой кишке применяют метаболит бутират, комбинированный с инулином. Применение масляной кислоты способствует купированию воспаления, восстановлению защитного барьера слизистой толстой кишки, снижению окислительного стресса и профилактике колоректального канцерогенеза.

Подводя итог, профессор М.Д. Ардатская подчеркнула, что многие заболевания печени и нарушения обмена веществ, включая СД 2 типа, характеризуются определенными изменениями микробиоты кишечника. Персонализированная медицина, основанная на данных о микробиоте кишечника, может помочь спрогнозировать ответ на терапию и диету. По данным исследований, некоторые из используемых антидиабетических препаратов влияют на микробиом и реализуют свое действие посредством его нормализации.

Кишечная микробиота и сахарный диабет: факты и сомнения клинициста

Как отметила д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, профессор Татьяна Юльевна ДЕМИДОВА, с давних времен ученых интересовали возможности модификации тех или иных состояний с помощью коррекции микробиоты. Так, Р. Кох подчеркивал взаимосвязь между метаболическими заболеваниями у человека и микроорганизмами. Уже тогда считалось, что внедрившийся микроорганизм должен воспроизводить определенный фенотип. На сегодняшний день отмечается всплеск интереса к области медицины, изучающей влияние микробиома человека на здоровье. В первую очередь это связано с распространением ожирения, СД 2 типа, метаболического синдрома. Все больше внимания при оценке патофизиологических аспектов СД 2 типа уделяется связи «кишечник – микробиота – мозг». При этом признается, что связующим звеном всех патофизиологических аспектов СД 2 типа может выступать воспаление.

Как известно, кишечная микробиота выполняет множество функций, среди которых эндогенная метаболическая – переваривание пищевых компонентов, таких как растительные полисахариды. Кроме того, микробиом участвует в энергетическом балансе организма.

До недавнего времени знания относительно состава кишечной микробиоты базировались на данных бактериологических исследований кала, возможности которых весьма ограничены. С развитием современных молекулярно-генетических методов возможности изучения микробиома существенно расширились. Секвенирование генов 16S рибосомальной РНК амплифицированных бактериальных нуклеиновых кислот, полученных из фекалий или биоптатов слизистой оболочки кишечника, позволило по-новому идентифицировать и классифицировать представителей кишечной флоры.

Д.м.н., профессор Т.Ю. Демидова

В исследованиях последних лет доказана важная роль соотношения *Bacteroidetes* и *Firmicutes,* двух доминантных кишечных бактериальных сред. Установлено, что при ожирении и СД у экспериментальных животных количество *Bacteroidetes* снижается и соответственно увеличивается количество *Firmicutes.* Такие различия в составе микробиоты кишечника можно рассматривать в качестве раннего диагностического маркера развития СД 2 типа у пациентов с высоким риском такового[14].

Нарушения микробиоты кишечника ассоциированы как с СД 1 и 2 типов, так и с ожирением. Дисбаланс мик-

[14] *Hartstra A.V., Bouter K.E., Bäckhed F., Nieuwdorp M.* Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 159–165.

робиоты приводит к воспалению, секреции цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа) и инсулинорезистентности[15, 16].

К механизмам влияния микробиоты на развитие инсулинорезистентности и СД 2 типа относятся:

- метаболическая эндотоксемия;
- изменение секреции инкретина;
- изменение продуцирования бутирата.

Важно отметить, что СД 2 типа индуцирует дисбактериоз (дисбиоз), характеризующийся снижением численности бутират-продуцирующих бактерий. Установлено, что у пациентов с СД 2 типа наблюдается увеличение количества *Lactobacillus*, особенно *L. gasseri*, что коррелирует с повышением уровня глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c). При СД 2 типа также сокращается численность бактерий рода *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii*, продуцирующих большое количество бутирата, который ассоциируется с улучшением чувствительности к инсулину и течения СД.

Получены данные о том, что дисбиоз кишечника при СД 2 типа приводит к развитию резистентности к рецепторам ГПП-1 и ГПП-2, что во многом обусловливает последующее нарушение передачи сигнала через блуждающий нерв и инсулинового ответа[17].

У здоровых лиц состав микробиоты кишечника более разнообразен, чем у лиц с ожирением и СД 2 типа. При этом КЖК (бутират, пропионат и ацетат) являются ключевыми продуктами жизнедеятельности кишечной микробиоты. Под влиянием КЖК возникает длительное чувство насыщения, что ограничивает потребление пищи. Они влияют на гликемические параметры, секрецию инкретиновых гормонов. Поскольку при СД 2 типа нарушается продукция бутиратов и снижается количество бутират-продуцирующих бактерий, нарушается интестинальный барьер и увеличивается уровень липополисахаридов плазмы. Как следствие, активируются провоспалительные процессы и снижается чувствительность к инсулину периферических тканей. Очень часто при нарушении микробиома имеет место сочетанная патология. Речь, в частности, идет о нарушении углеводного обмена, СД, неалкогольной жировой инфильтрации печени и увеличении висцерального жира.

Представители КЖК – ацетат, бутират и пропионат – могут оказывать положительные метаболические эффекты путем усиления митохондриальной активности, профилактики метаболической эндотоксемии, активации глюконеогенеза в кишечнике, экспрессии генов и регуляции гормонов.

На сегодняшний день разрабатываются инновационные стратегии для терапии СД 2 типа, в которых важную роль играет именно коррекция кишечной микробиоты. Проводится много исследований, целью которых является изучение терапевтического вмешательства в микробиоту кишечника. Одним из примеров влияния медикаментозного вмешательства у больных с предиабетом и СД 2 типа можно считать метформин. Основные эффекты метформина обусловлены влиянием на гепатоциты через органический катионный транспортер 1, что изменяет функцию митохондрий и АМФ-киназную активность. В результате снижается гепатическая продукция глюкозы и гликемия, в то время как АМФ-киназная активность в мышцах может повышать утилизацию глюкозы. Метформин улучшает липидный профиль, восстанавливает овариальную функцию при синдроме поликистозных яичников, снижает жировую инфильтрацию печени, риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД.

Опубликованы также результаты исследований, подтверждающие положительное влияние метформина на микробиоту у больных СД 2 типа. Так, в исследовании сравнивали состав кишечной микробиоты у пациентов с СД 2 типа, получавших и не получавших метформин. Состав кишечной микробиоты у пациентов, получавших лечение метформином, приблизился к таковому в группе контроля[18]. В другом исследовании пациенты с СД 2 типа, получавшие метформин, по сравнению с пациентами группы контроля имели больше *Akkermansia muciniphila*, ассоциированных с деградацией муцина, и больше бактерий, продуцирующих КЖК[19].

Результаты двухнедельного плацебоконтролируемого перекрестного исследования продемонстрировали, что добавление модулятора микробиома к метформину у пациентов с непереносимостью метформина привело к улучшению гастроинтестинальной переносимости препарата и улучшению гликемии[20].

В рамках другого наблюдения установлено, что добавление ко-биотика к метформину способствовало обратному развитию событий в отношении желудочно-кишечной не-

---

[15] *Kahn S.E., Cooper M.E., Del Prato S.* Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9922. P. 1068–1083.

[16] *Allin K.H., Nielsen T., Pedersen O.* Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus // Eur. J. Endocrinol. 2015. Vol. 172. № 4. P. R167–R177.

[17] *Grasset E., Puel A., Charpentier J. et al.* A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces glp-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism // Cell. Metab. 2017. Vol. 26. № 1. P. 278.

[18] *Napolitano A., Miller S., Nicholls A.W. et al.* Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 7. P. e100778.

[19] *De la Cuesta-Zuluaga J., Mueller N.T., Corrales-Agudelo V. et al.* Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading akkermansia muciniphila and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 1. P. 54–62.

[20] *Burton J.H., Johnson M., Johnson J. et al.* Addition of a gastrointestinal microbiome modulator to metformin improves metformin tolerance and fasting glucose levels // J. Diabetes Sci. Technol. 2015. Vol. 9. № 4. P. 808–814.

переносимости и улучшению гликемии натощак[21].

Кроме того, доказано, что ЖКТ может быть основным локусом реализации действия метформина. В противоположность пероральному введению внутривенное введение метформина не улучшает глюкозный метаболизм[18]. По мнению исследователей, возможно, именно кишечным эффектам принадлежит главенствующая роль в реализации гипогликемического действия метформина, тем более что его основным «резервуаром» является именно кишечник, где концентрация препарата в 300 раз выше, чем в плазме крови.

Метформин обеспечивает целый ряд дополнительных эффектов[22]:

- повышает секрецию ГПП-1 L-клетками кишечника;
- опосредованно повышает глюкозозависимую секрецию инсулина;
- снижает абсорбцию глюкозы в кишечнике;
- усиливает анаэробный гликолиз белков и жиров;
- увеличивает продукцию лактата энтероцитами;
- усиливает метаболизм желчных кислот;
- влияет на состав кишечной микробиоты.

Метформин не только благоприятно влияет на липидный обмен, но и способствует увеличению продукции пропионатов и бутиратов, нормализации микробиотического профиля у больных СД 2 типа или предиабетом.

Определение особенностей микробиома кишечника при ожирении и СД 2 типа привело к увеличению количества исследований в этой области. Благодаря им удалось выявить различные потенциальные функции микробиома кишечника – начиная с эндокринных и метаболических путей и заканчивая механизмами на клеточном и генетическом уровне.

В заключение профессор Т.Ю. Демидова отметила, что инновационные стратегии современной терапии СД 2 типа не ограничиваются поиском молекул, которые будут напрямую влиять на метаболические показатели. По-прежнему ведется поиск наиболее эффективного способа коррекции микробиома с целью разработки новых подходов к лечению ожирения, СД 2 типа и предиабета, хотя это ни в коей мере не заменит диеты, физических упражнений и лекарственной терапии.

Влияние питания и сахароснижающей терапии на состав микробиоты

Заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета и факультета дополнительного профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН в начале своего выступления уточнил, что термин «микробиота» используется для обозначения коллективного микробного сообщества определенной среды. В рамках микробиоты рассматривают три древнейшие формы жизни – археи, бактерии и эукариоты. Масса микробиома кишки в организме человека составляет примерно 1,5 кг. Число генов бактерий в микробиоме кишечника в сотни раз больше, чем в геноме человека[4].

Это огромное генетическое богатство обеспечивает разнообразные функции, которые вносят существенный вклад в физиологию человека[23].

В микробиоте кишечника взрослого доминируют две филы *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, которые классифицируют около 90% всех бактериальных видов в кишечнике[24].

Другие основные подразделения включают *Proteobacteria, Actinobacteria*, а также меньшее количество фузобактерий и *Verrucomicrobia*[25].

Согласно современным представлениям, ЖКТ – специализированная сенсорная система, которая отвечает за обнаружение потребляемых питательных веществ и последующую передачу информации о содержимом в мозг. Кроме того, ЖКТ является самым крупным органом эндокринной системы. В нем продуцируется более 20 гормонов, несмотря на то что энтероэндокринные клетки составляют лишь 1% от общей популяции эпителиальных клеток. В отличие от других клеток энтероэндокринные клетки могут реагировать на изменения в кишечной среде, выделяя ряд кишечных пептидов, которые способны воздействовать как локально, периферически, так и централизованно. Это объясняется особенностями строения слизистой оболочки

Д.м.н., профессор А.М. Мкртумян

[21] *Greenway F., Wang S., Heiman M.* A novel cobiotic containing a prebiotic and an antioxidant augments the glucose control and gastrointestinal tolerability of metformin: a case report // Benef. Microbes. 2014. Vol. 5. № 1. P. 29–32.

[22] *Buse J.B., DeFronzo R.A., Rosenstock J. et al.* The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 2. P. 198–205.

[23] *Tremaroli V., Bäckhed F.* Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism // Nature. 2012. Vol. 489. № 7415. P. 242–249.

[24] *Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // Nature. 2006. Vol. 444. № 7122. P. 1022–1023.

[25] *Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. 2005. Vol. 308. № 5728. P. 1635–1638.

кишечника. Вагусные афферентные волокна простираются в собственную пластинку кишечных ворсинок, которая находится в слое слизистой оболочки. Они располагаются в непосредственной близости от места, где высвобождаются пептиды кишечника, но не входят в непосредственный контакт с просветом. Таким образом, эти волокна реагируют на большое количество кишечных пептидов и содержат рецепторы ГПП-1, лептина, пептида YY и других пептидов[26].

Кишечная микробиота – ключ к поддержанию чувствительности к ГПП-1. Знания о свойствах микробиоты позволяют лучше понять процесс регуляции передачи сигналов ГПП-1 и улучшить новое поколение противодиабетических препаратов. Перспективным направлением терапии СД является создание нового класса препаратов, которые будут не просто угнетать и подавлять фермент, который инактивирует ГПП-1, а повысят чувствительность к ГПП-1.

Как уже отмечалось, микробиота кишечника играет важную роль в развитии инсулинорезистентности. Одним из факторов, связанным с изменением микробиоты, является повышение активности эндоканнабиноидной системы, которая играет ключевую роль в метаболизме липидов, глюкозы и жировой ткани. Активация эндоканнабиноидной системы приводит к нарушению толерантности к глюкозе и развитию инсулинорезистентности. Измененная кишечная микробиота, повышенная проницаемость кишечного эпителия способствуют развитию метаболической эндотоксемии, которая также ассоциируется с инсулинорезистентностью.

Кишечная микробиота у больных СД 2 типа характеризуется уменьшением количества бактерий, продуцирующих бутират, включая *Clostridium, Eubacterium rectale, F. prausnitzii, R. intestinalis* и *R. inulinivorans,* и увеличением числа оппортунистических патогенов. У пациентов с СД 2 типа наблюдается возрастание количества сульфатредуцирующих бактерий и снижение численности *A. muciniphila* – бактерий слизистой, которые участвуют в барьерной функции кишечника[27].

Нарушение функций кишечной микробиоты при СД 2 типа приводит к увеличению мембранного транспорта сахаров или разветвленных аминокислот, активности ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков или углеводов, и восстановлению сульфатов, а также нарушению синтеза бутирата и метаболизма витаминов.

В настоящее время не подлежит сомнению, что питание влияет на состав кишечной микробиоты. Так, диета с высоким содержанием жиров приводит к уменьшению количества родов класса *Clostridia* в подвздошной кишке и увеличению *Bacteroidales* в толстой кишке, лакто-, бифидобактерий. Увеличивается соотношение *Firmicutes* к *Bacteroidetes* и количество энтеробактерий. В свою очередь вегетарианская диета ассоциируется с увеличением количества *Bacteroidetes,* а также уменьшением *Firmicutes* и энтеробактерий[28].

В исследованиях последних лет активно изучается влияние сахароснижающих препаратов на состав кишечной микробиоты. Их результаты позволят персонифицировать терапию СД 2 типа в зависимости от особенностей микробиоты пациента. Продолжается также изучение механизмов, посредством которых кишечная микробиота влияет на метаболизм и эффективность лекарственных препаратов[29].

Проведено исследование о влиянии ингибитора ДПП-4 ситаглиптина на состав кишечной микробиоты[30]. Это исследование, по-видимому, является первым, подтвердившим, что ингибитор ДПП-4 может оказывать положительное влияние на изменения микробиоты кишечника, ассоциированные с прогрессированием нарушений углеводного обмена и ожирения.

Заканчивая свое выступление, профессор А.М. Мкртумян подчеркнул, что на основе данных о кишечной микробиоте возможно создание терапевтических средств для увеличения чувствительности к инсулину.

Заключение

На сегодняшний день продолжаются исследования, целью которых является разработка новых эффективных стратегий профилактики и лечения СД 2 типа. Особенную актуальность приобрели вопросы коррекции метаболических нарушений через модуляцию микробиоты, так как ее потенциальная роль в качестве патогенного фактора метаболического синдрома и СД 2 типа уже доказана. Последние данные свидетельствуют, что нормализации обмена веществ можно достичь путем восстановления качественного и количественного состава микробиоты кишечника. Применение терапевтических средств, благоприятно воздействующих на состав микробиоты кишечника, в схеме лечения больных СД 2 типа позволит улучшить чувствительность тканей к инсулину и облегчит течение заболевания.

[26] *Powley T.L., Spaulding R.A., Haglof S.A.* Vagal afferent innervation of the proximal gastrointestinal tract mucosa: chemoreceptor and mechanoreceptor architecture // J. Comp. Neurol. 2011. Vol. 519. № 4. P. 644–660.

[27] *Delzenne N.M., Cani P.D., Everard A. et al.* Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes // Diabetologia. 2015. Vol. 58. № 10. P. 2206–2217.

[28] *Baothman O.A., Zamzami M.A., Taher I. et al.* The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes // Lipids Health. Dis. 2016. Vol. 15. P. 108.

[29] *Whang A., Nagpal R., Yadav H.* Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics // EBioMedicine. 2019. Vol. 39. P. 591–602.

[30] *Yan X., Feng B., Li P. et al.* Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study // J. Diabetes Res. 2016. Vol. 2016. ID 2093171.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
22–24 октября 2019 года состоится

XVIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Прием тезисов до 10 июля 2019 года.

2019
Москва, 22–24 октября

Реклама

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
Оргкомитет XVIII Российского конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

VIII Национальный конгресс эндокринологов
«Персонализированная медицина и практическое здравоохранение»

Эра ингибиторов в медицине: все ли нам известно?

В Москве 24 мая 2019 г. в рамках VIII Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» состоялся симпозиум, организованный при поддержке компании MSD. На мероприятии обсуждались такие вопросы, как клиническая инертность, способность ингибиторов дипептидилпептидазы 4 решать большую часть патофизиологических проблем, лежащих в основе развития сахарного диабета 2 типа, возможность интенсификации терапии метформином с помощью ситаглиптина, а также применения фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина пролонгированного высвобождения.

Д.м.н., профессор А.С. Аметов

Согласно данным экспертов Международной федерации диабета, увеличение распространенности сахарного диабета (СД) сопровождается повышением частоты тяжелых осложнений и летальных исходов. Так, по причине СД ежегодно умирает около 5 млн пациентов. Заведующий кафедрой эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Александр Сергеевич АМЕТОВ особо подчеркнул, что эти грозные данные в наибольшей степени обусловливают актуальность рассматриваемой проблемы и применения современных стратегий в управлении диабетом.

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

Сегодня общепризнанной считается β-клеточно-ориентированная модель развития СД 2 типа. Снижение функции и массы β-клеток поджелудочной железы сопровождается снижением секреции инсулина. Принципиально важное значение имеет инсулинорезистентность, развивающаяся вследствие усиления липолиза в жировой ткани, снижения утилизации глюкозы мышцами и увеличения продукции глюкозы печенью. К известным на сегодняшний день 11 звеньям патогенеза СД 2 типа следует также отнести дисфункцию α-клеток, нейромедиаторов головного мозга, нарушение микрофлоры кишечника с возможным снижением секреции глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), хроническое системное воспаление, связанное с нарушением иммунорегуляции и жирового метаболизма, увеличение скорости абсорбции глюкозы в желудке/тонком кишечнике и скорости реабсорбции глюкозы почками.

Гипергликемия в 90% случаев сопровождается глюкозотоксичностью, нарушением жирового обмена, повышением уровня свободных жирных кислот и липотоксичностью. Острая глюкозотоксичность запускает окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума, что в свою очередь ведет к дальнейшему снижению функции β-клеток.

Установлено, что с течением времени здоровые β-клетки теряют пластичность, способность реагировать на изменяющиеся потребности организма в инсулине, то есть демонстрируют метаболическую негибкость. В дальнейшем может наблюдаться апоптоз β-клеток либо их дифференцировка и приобретение функций α-клеток. Вместо инсулина они начинают производить глюкагон с последующим снижением инкретинового эффекта.

«Уменьшение функции и массы β-клеток приводит к уменьшению секреции инсулина, снижению инкретинового эффекта, нарушению функции α-клеток, повышенной секреции глюкагона, что способствует повышенному выбросу глюкозы печенью и формированию гипергликемии. Это целая цепочка центральных событий, в основе которых

лежит снижение сигналов со стороны ГПП-1», – отметил выступающий.

Большую часть патофизиологических проблем можно решить с помощью продления действия эндогенного ГПП-1. Предотвратить его быстрый распад можно путем ингибирования ферментативной активности дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). Установлено, что ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1 оказывают воздействие на семь из 11 звеньев патогенеза СД 2 типа (с первого по третий и с седьмого по десятый), еще на три дефекта (с четвертого по шестой) – метформин и тиазолидиндионы, на 11-й дефект – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) (рис. 1)[1].

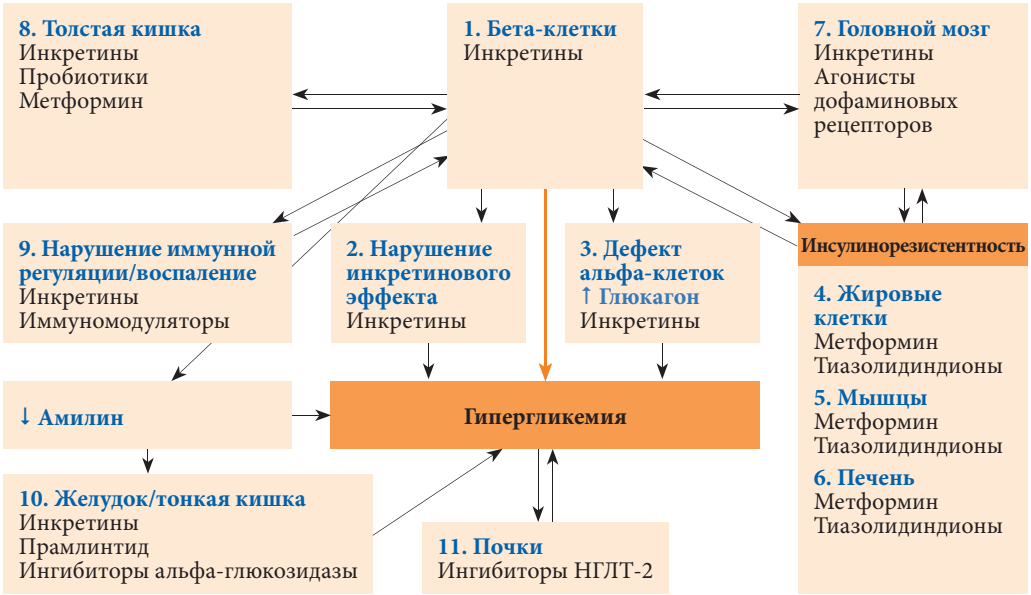


Рис. 1. 11 звеньев патогенеза и современные терапевтические возможности

По мнению профессора А.С. Аметова, при выборе оптимального сахароснижающего препарата для конкретного пациента с СД 2 типа необходимо учитывать не только его гликемические эффекты, но и негликемические. Речь, в частности, идет о влиянии на массу тела, сердечно-сосудистый риск, плейотропные эффекты. Все имеет значение: и профиль безопасности лекарственного средства, и его переносимость, и удобство применения. «Иначе повреждение клеток, органов и тканей может достичь точки невозврата. Тогда не останется никаких шансов на восстановление нормальных соотношений между глюкагоном и инсулином», – уточнил выступающий.

Ингибиторы ДПП-4 препятствуют быстрому распаду ГПП-1, что позволяет восстановить его физиологические концентрации, а также концентрации других пептидов. Принципиально важно, что воздействие ингибиторов ДПП-4 на секрецию инсулина и глюкагона носит глюкозозависимый характер. Кроме того, данный класс препаратов обладает широким спектром плейотропных эффектов.

По словам докладчика, ситаглиптин – один из первых ингибиторов ДПП-4, который он и его коллеги стали применять в клинической практике в комбинации с метформином.

Далее докладчик представил результаты исследования, проведенного с целью оценить влияние комбинированной терапии ситаглиптином и метформином на показатели жирового обмена у пациентов с СД 2 типа и избыточным весом[2].

В исследование были включены 82 пациента с СД 2 типа, не достигшие целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA1c) на монотерапии метформином (HbA1c > 6,5%). Помимо СД 2 типа у них отмечались избыточная масса тела (ожирение), нарушение липидного обмена. Первую группу составили 42 пациента, ранее получавших монотерапию метформином в дозе 1500–2000 мг/сут и переведенных на комбинированную терапию ситаглиптином 100 мг/сут с метформином 2000 мг/сут. Во вторую группу вошли 40 пациентов, ранее находившихся на диетотерапии. Им была назначена монотерапия метформином в дозе 2000 мг/сут.

После формирования клинических групп все пациенты прошли клинико-инструментальное и лабораторное обследование. У них также определяли антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и бедер и их соотношение), показатели углеводного обмена (глюкоза плазмы натощак (ГПН), постпрандиальная гликемия (ППГ), HbA1c), а также проинсулина, инсулина, С-пептида в крови. Кроме того, у них оценивали показатели жирового обмена (липидный профиль, содержание адипонектина, лептина).

[1] *Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al.* A unified pathophysiological construct of diabetes and its complications // Trends Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 28. № 9. P. 645–655.

[2] *Ametov A.S., Gusenbekova D.G.* Influence of IDPP-4 on fat metabolism in patients with type 2 diabetes // International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences. 2018. Vol. 4. № 6. P. 78–86.

Функциональную активность β-клеток поджелудочной железы определяли с помощью индекса HOMA-β, инсулинорезистентность – HOMA-IR. Для оценки количества и характера распределения жировой ткани использовали магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Через 24 недели на фоне комбинированной терапии ситаглиптином и метформином у больных СД 2 типа и ожирением наблюдалось достоверное снижение уровня гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина.

Уровень ГПН в среднем снизился на 2,67 ммоль/л, ППГ – на 3,26 ммоль/л, HbA1c – на 1,63%. Количество достигших целевого уровня HbA1c < 7% было наибольшим в группе комбинированной терапии (69,05%).

Через шесть месяцев в первой группе отмечалось достоверное снижение ИМТ – в среднем на 1,8 кг/м^2, массы тела – на 4,97 кг (рис. 2).

Одновременно со снижением массы тела наблюдалось выраженное уменьшение окружности талии – в среднем на 6,5 см. Уменьшение окружности талии, а также соотношения окружности талии к окружности бедер на 0,03 см в первой группе указывает на снижение висцерального жира, а значит, на снижение инсулинорезистентности.

Результаты повторной МРТ подтвердили благоприятное перераспределение жира. В частности, в первой группе площадь висцерального жира в среднем уменьшилась на 20,62 см^2, подкожного жира – на 4,51 см^2 (рис. 3).

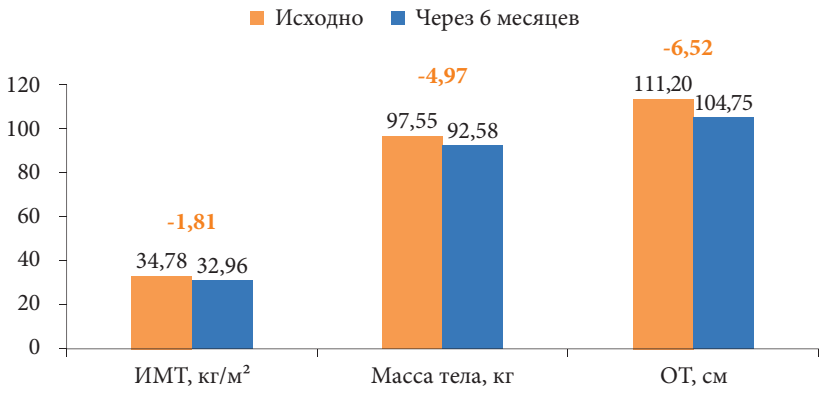


Рис. 2. Динамика антропометрических показателей

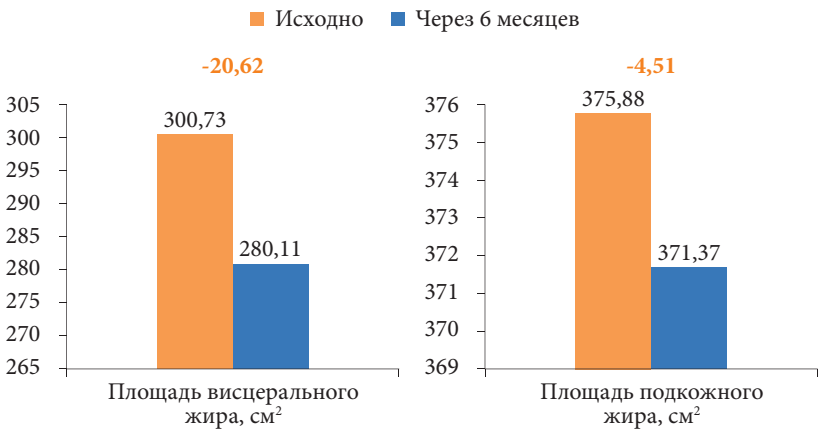


Рис. 3. Динамика площади висцерального и подкожного жира по данным МРТ

На фоне терапии ситаглиптином и метформином отмечалось более выраженное снижение уровня лептина (на 30,4%) и более выраженное повышение содержания адипонектина (на 27%).

Кроме того, терапия ситаглиптином в комбинации с метформином сопровождалась улучшением липидного профиля.

Улучшение гликемического контроля происходило на фоне достоверного снижения инсулинорезистентности, соотношения проинсулина к инсулину, уменьшения индекса HOMA-IR и повышения индекса HOMA-β. По мнению профессора А.С. Аметова, это можно расценить как положительное влияние на функцию β-клеток поджелудочной железы за счет уменьшения глюкозотоксичности и липотоксичности.

Таким образом, комбинация ситаглиптина и метформина позволяет добиться выраженного улучшения показателей гликемического контроля и жирового обмена у больных СД 2 типа и избыточной массой тела, не достигших целевых значений гликемии на фоне монотерапии метформином.

Препарат Янумет Лонг представляет собой фиксированную комбинацию ситаглиптина и метформина пролонгированного высвобождения. Комплементарное действие двух компонентов препарата Янумет Лонг и прием один раз в сутки позволяют положительно влиять не только на углеводный обмен, но и на приверженность терапии.

Завершая выступление, профессор А.С. Аметов призвал коллег преодолевать клиническую инерцию для лучшего управления диабетом.

«Долой клиническую инерцию – ранняя интенсификация, лечение до цели, пожизненное обучение пациентов и членов их семей», – подчеркнул он в заключение.

Ингибирование дипептидилпептидазы 4 при сахарном диабете 2 типа: почему это важно

По словам заведующего отделением диабетической стопы Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии), д.м.н., профессора Гагика Радиковича ГАЛСТЯНА, наступившая в медицине эра ингибирования ознаменована разработкой и производством все новых классов препаратов, позволяющих целенаправленно, точечно воздействовать на те или иные нарушения в организме. Примером тому могут служить ингибиторы ДПП-4, благодаря которым можно селективно влиять на ДПП-4 и, соответственно, на целый ряд механизмов регуляции метаболизма глюкозы.

Сначала исследовали классические механизмы ингибирования ДПП-4 – в плазме, следствием которых является повышение активности ГПП-1 в плазме. Однако позднее были открыты и неклассические механизмы, в частности в кишечнике, в островках Лангерганса, в тканях[3]. Ингибирование ДПП-4 в кишечнике позволяет повысить уровень ГПП-1 в портальной системе и кишечнике. Это способствует увеличению активности автономной нервной системы, которая тоже регулирует функцию β-клеток, и уменьшению продукции глюкозы печенью. Ингибирование ДПП-4 в островках поджелудочной железы снижает деградацию ГПП-1 в β-клетках. За счет этого увеличивается секреция инсулина, уменьшается секреция глюкагона и воспаление. Ингибирование ДПП-4 в тканях предупреждает деградацию других пептидов, которые являются субстратами для ДПП-4. Речь прежде всего идет о таком важном инкретиновом гормоне, как глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), а также о стромальном клеточном факторе 1α (SDF-1α). Ингибирование ДПП-4 позволяет повысить экспрессию SDF-1α, который целенаправленно воздействует на механизмы окислительного стресса, воспаление, реабсорбцию натрия, что может влиять на прогноз не только в отношении функции почек, но и других осложнений диабета[4].

Последние исследования возможных натрийуретических механизмов ингибиторов ДПП-4 свидетельствуют, что транспорт натрия на фоне их применения происходит в иных отделах извитых канальцев, чем при использовании ингибиторов НГЛТ-2 или агонистов рецепторов ГПП-1[5]. Однако пока ни одно исследование не подтвердило снижение конечных почечных точек при применении ингибиторов ДПП-4. По мнению профессора Г.Р. Галстяна, для того чтобы увидеть разницу, нужно проводить долгосрочные наблюдения.

В последние годы выявлена еще одна причина развития диабетической ретинопатии. В основе ее развития помимо сосудистых поражений лежит дегенерация сетчатки[6]. Данные изменения возникают за несколько лет до постановки диагноза при проведении офтальмоскопии. Повышение активности ГПП-1 может играть важную роль в упреждении развития данного патологического процесса, что требует дальнейшего изучения.

Д.м.н., профессор Г.Р. Галстян

Определенные перспективы связаны с подавлением повышенной экспрессии ДПП-4 и влиянием на репарацию при раневых процессах на фоне СД 2 типа, что также активно изучается[7]. Таким образом, плейотропные эффекты ингибиторов ДПП-4 могут распространяться не только на β-клетки, регуляцию метаболизма глюкозы, но и на ряд других процессов.

Далее профессор Г.Р. Галстян представил клинический случай. Пациентка, 76 лет. Страдает СД 2 типа 18 лет, HbA1c – 7,8%, скорость клубочковой фильтрации – 48 мл/мин/1,73 м^2. Госпитализирована в отделение диабетической стопы НМИЦ эндокринологии с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы, критической ишемией правой нижней конечности.

Из анамнеза: инфаркт миокарда два года назад, одна гипогликемическая кома три года назад, симптоматически подтвержденные гипогликемии два-три раза в месяц. Пациентка получала следу-

[3] *Omar B., Ahrén B.* Pleiotropic mechanisms for the glucose-lowering action of DPP-4 inhibitors // Diabetes. 2014. Vol. 63. № 7. P. 2196–2202.

[4] *Takashima S., Fujita H., Fujishima H. et al.* Stromal cell-derived factor-1 is upregulated by dipeptidyl peptidase-4 inhibition and has protective roles in progressive diabetic nephropathy // Kidney Int. 2016. Vol. 90. № 4. P. 783–796.

[5] *Lovshin J.A., Rajasekeran H., Lytvyn Y. et al.* Dipeptidyl peptidase 4 inhibition stimulates distal tubular natriuresis and increases in circulating SDF-1a1-67 in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. P. 1073–1081.

[6] *Simó R., Hernández C., European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR).* Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications // Br. J. Ophthalmol. 2012. Vol. 96. № 10. P. 1285–1290.

[7] *Long M., Cai L., Li W. et al.* DPP-4 inhibitors improve diabetic wound healing via direct and indirect promotion of epithelial-mesenchymal transition and reduction of scarring // Diabetes. 2018. Vol. 67. № 3. P. 518–531.

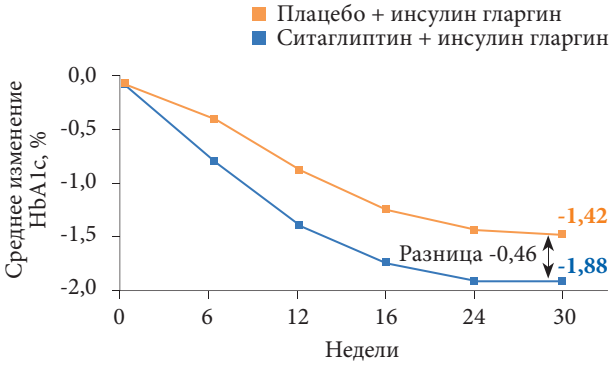


Рис. 4. Динамика уровня HbA1c в разных группах терапии в исследовании CompoSIT-I

ющую терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы, статины, антитромботики, инсулин гларгин 28 ЕД, гликлазид 90 мг, метформин 1000 мг.

По словам докладчика, у пациентки отмечены семь из девяти факторов, ассоциированных с повышенным риском гипогликемий, одним из которых является прием препаратов инсулина и сульфонилмочевины.

Для данной больной чрезвычайно важно упредить гипогликемические эпизоды, особенно тяжелые. В то же время отменить инсулинотерапию нельзя, поэтому необходимо найти инсулину безопасного «партнера».

Наиболее оптимальным, по мнению профессора Г.Р. Галстяна, является ингибитор ДПП-4. Глюкагонотропный эффект позволяет восстановить чувствительность α-клеток к глюкозе, что делает инсулинотерапию более безопасной, без ускользания эффекта в отношении гликемии[8–10].

Есть ли подтверждение этому? В исследовании CompoSIT-I была реализована концепция продолжения терапии ингибитором ДПП-4 ситаглиптином (Янувия) у пациентов с СД 2 типа на фоне инициации базальной инсулинотерапии[11]. В него было включено 743 пациента. Средний возраст больных – 58 лет. Длительность диабета – более десяти лет. Уровень HbA1c – 8,8%.

Участников исследования разделили на две группы. Первая (n = 373) получала комбинацию ситаглиптина и инсулина гларгин, вторая (n = 370) – плацебо и инсулин гларгин.

Через 30 недель терапии в группе «ситаглиптин + инсулин гларгин» отмечалось большее снижение уровня HbA1c по сравнению с группой «плацебо + инсулин гларгин» – -1,88 против -1,42% (рис. 4). Разница в среднем изменении уровня HbA1c составила -0,46% (при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -0,58 – -0,34, p < 0,001).

Доля пациентов с симптоматической гипогликемией была сопоставима в обеих группах – 33,5% в группе «ситаглиптин + инсулин гларгин» и 37,7% в группе «плацебо + инсулин гларгин».

В целом группы были сопоставимы по частоте нежелательных явлений, в том числе в отношении динамики массы тела.

«Таким образом, результаты исследования продемонстрировали целесообразность продолжения применения ситаглиптина на фоне инициации базальной инсулинотерапии у больных СД 2 типа», – констатировал профессор Г.Р. Галстян.

Д.м.н., профессор Н.А. Петунина

Нерешенные вопросы комплексного подхода к терапии сахарного диабета 2 типа

Заведующая кафедрой эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Нина Александровна ПЕТУНИНА сфокусировала свое выступление на эффективных подходах к решению таких важных проблем, как трудность достижения целей лечения, клиническая инертность и отсутствие приверженности терапии.

Согласно метаанализу 24 исследований, включавших более 369 тыс. больных СД 2 типа из 20 стран, только 42,8% из них достигали уровня HbA1c < 7% и лишь 29% имели показатели артериального давления < 130/80 мм рт. ст.[12]

К сожалению, приходится констатировать, что появление новых

[8] *Drucker D.J.* The role of gut hormones in glucose homeostasis // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117. № 1. P. 24–32.

[9] *Christensen M., Vedtofte L., Holst J.J. et al.* Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans // Diabetes. 2011. Vol. 60. № 12. P. 3103–3109.

[10] *Christensen M.B., Calanna S., Holst J.J. et al.* Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: blood glucose stabilizing effects in patients with type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. № 3. P. E418–426.

[11] *Roussel R., Duran-García S., Zhang Y. et al.* Double-blind, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of continuing or discontinuing the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when initiating insulin glargine therapy in patients with type 2 diabetes: the CompoSIT-I study // Diabetes Obes. Metab. 2018 [Epub ahead of print].

[12] *Khunti K., Nikolajsen A., Thorsted B.L. et al.* Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin // Diabetes Obes. Metab. 2016. Vol. 18. № 4. P. 401–409.

терапевтических возможностей и технологий не привело к достижению терапевтических целей у большего числа пациентов с диабетом[13]. Программа «ДИА-контроль» позволила получить данные реальной клинической практики, сложившейся в области лечения СД 2 типа в крупнейших российских регионах. Они подтверждают несвоевременность интенсификации сахароснижающей терапии[14]. Это может быть одной из причин неудач в лечении. В формирование клинической инертности наибольший вклад (50%) вносят факторы со стороны врача (сложности при постановке диагноза, несвоевременное начало терапии, неудачи при титрации дозы и пр.). Свою лепту также вносят факторы со стороны пациента (уровень обучения, комплаентности) (30%) и системы здравоохранения (20%)[15]. Дело в том, что низкая приверженность пациентов лечению программирует врача на клиническую инертность. И наоборот, пациенты с высокой приверженностью, обученные, мотивированные, позволяют врачу активнее действовать и принимать решение об интенсификации лечения.

В последнем совместном консенсусе экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (2018 г.) был представлен алгоритм принятия решения для пациент-ориентированного управления СД 2 типа[16]. Он включает не только оценку ключевых характеристик пациента, рассмотрение специфических, влияющих на терапию факторов, но и совместное принятие решений при создании и инициации плана лечения, цель которого предотвратить осложнения и улучшить качество жизни.

По словам профессора Н.А. Петуниной, стратегия ранней интенсификации терапии считается одним из способов преодоления клинической инерции.

Подтверждением могут служить результаты исследования CompoSIT-M по оценке эффективности и безопасности раннего начала терапии ситаглиптином (Янувией) на фоне повышения дозы метформина у пациентов с СД 2 типа[17].

Пациенты с уровнем HbA1c ≥ 7,5% и ≤ 11,0% на терапии метформином 1000 мг/сут были рандомизированы на две группы: группу терапии ситаглиптином один раз в день в комбинации с метформином (после рандомизации осуществлялась титрация дозы до 1000 мг два раза в день) (n = 229) и группу, получавшую лечение метформином (после рандомизации титрация дозы до 1000 мг два раза в сутки) плюс плацебо (n = 229). Через 20 недель терапии в первой группе отмечалось большее снижение уровня HbA1c (-1,1%) по сравнению со второй группой (-0,69%). Разница в среднем изменении HbA1c составила -0,41% (95% ДИ -0,59– -0,23, p < 0,001) (рис. 5).

Полученные данные позволили сделать вывод, что у участников исследования, не достигших целевого уровня HbA1c на субмаксимальной дозе метформина, добавление ситаглиптина во время повышения дозы метформина улучшало гликемический ответ и достижение целевых значений HbA1c при сходной безопасности и переносимости по сравнению со стратегией повышения дозы метформина.

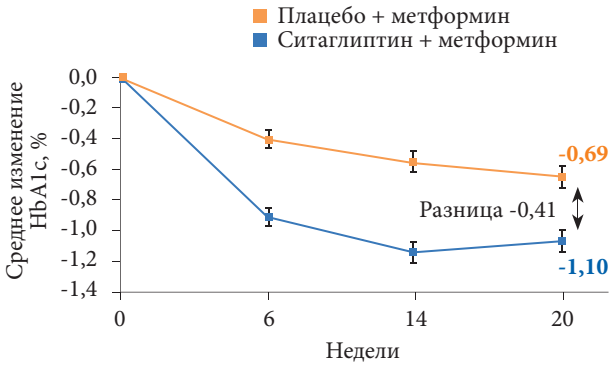


Рис. 5. Снижение уровня HbA1c в разных группах терапии в исследовании CompoSIT-M

Еще одной причиной плохого управления диабетом является низкая приверженность лечению. Ни для кого не секрет, что весомыми факторами, влияющими на приверженность пациентов лечению, считаются переносимость и схема приема лекарственных средств. Было выявлено, что применение метформина в стандартной форме примерно в 25% случаев сопряжено с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В 5–10% случаев это приводило к прекращению приема препарата[18]. По данным исследований, метформин с пролонгированным высвобождением характеризовался меньшей частотой нежелательных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с метформином немедленного высвобождения. Как следствие, повышалась приверженность лечению[18, 19].

[13] *Edelman S.V., Polonsky W.H.* Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 11. P. 1425–1432.

[14] *Шестакова М.В.* Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы «ДИА-контроль» // Сахарный диабет. 2011. № 4. С. 75–80.

[15] *Patrick J., JoAnn M., Paul E. et al.* Clinical inertia and outpatient medical errors // Journal of Medical Licensure and Discipline. 2008. Vol. 94. № 2. P. 19–29.

[16] *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. Vol. 41. № 12. P. 2669–2701.

[17] *Frias J.P., Zimmer Z., Lam R.L.H. et al.* Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin uptitration in the treatment of patients with type 2 diabetes: the CompoSIT-M study // Diabetes Obes. Metab. 2019. Vol. 21. № 5. P. 1128–1135.

[18] *Donnelly L.A., Morris A.D., Pearson E.R.* Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 4. P. 338–442.

[19] *Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A. et al.* Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 4. P. 565–572.

Стартовая терапия фиксированной комбинацией ситаглиптина и метформина характеризовалась лучшей переносимостью и меньшим количеством нежелательных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с монотерапией метформином[20]. Следовательно, фиксированная комбинация ситаглиптина и пролонгированной формы метформина (препарат Янумет Лонг) потенциально может снижать частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ и увеличивать приверженность пациентов лечению. Повышению приверженности служит и удобная схема приема препарата – один раз в день[21].

На сегодняшний день совершенно четко определена патогенетическая связь между СД и патологией ЖКТ. Кроме того, ЖКТ – это мишень при сахарном диабете. Заболевания пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки являются частой гастроэнтерологической формой диабетической автономной нейропатии.

В связи с этим особого внимания заслуживают установленные ассоциации между метаболическим синдромом, диабетом и нарушением микробиоты кишечника. Микробиота – источник энергии для хозяина. К ее основным функциям также относят стимуляцию ангиогенеза, защиту от патогенной флоры, локальный и системный иммунитет, переваривание пищи, регуляцию энтеральных нервов, развитие микроворсинок кишечника, синтез витаминов, молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот[22].

В исследованиях на моделях животных показано, что диета с высоким содержанием жиров вызывала дисбактериоз, изменяла функцию микробиоты кишечника[23]. В дальнейшем был проведен целый ряд исследований по оценке разных методов терапевтического воздействия на микробиоту. Продемонстрировано, в частности, что изменения микробиоты вследствие приема метформина могут снижать уровень глюкозы и обуславливать ряд побочных эффектов[24].

Метформин снижает абсорбцию желчных кислот и глюкозы, повышает концентрацию солей желчных кислот в кишечнике, что повышает осмотический градиент, вызывая диарею, и вторично, возможно, нарушает состав микробиоты[25].

Ситаглиптин в свою очередь способен оказывать протективное действие на микробиоту. В экспериментальных исследованиях на животной модели применение ситаглиптина способствовало восстановлению соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* при СД 2 типа[26]. Это может объяснять лучшую переносимость метформина при применении его в комбинации с ситаглиптином.

В настоящее время активно изучается взаимосвязь микробиома с когнитивными нарушениями.

Установлено, что СД 2 типа связан со значительным количеством факторов риска, которые могут влиять на когнитивные функции, – начиная с острых последствий гипер- и гипогликемии, через призму микро- и макрососудистых осложнений, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, ожирение и, конечно, возраст[27]. Клинические, эпидемиологические и экспериментальные исследования указывают на взаимосвязь между СД и когнитивными нарушениями. Доказано, что у пациентов с СД более чем в два раза выше риск развития сосудистой деменции, в два – четыре раза – болезни Альцгеймера, в полтора – два раза – риск ускоренного возрастного снижения когнитивных функций по сравнению с лицами соответствующего возраста без диабета[28].

В проспективном обсервационном исследовании оценивалось влияние Янувии (ситаглиптина) на когнитивные функции у больных СД 2 типа с или без болезни Альцгеймера[29]. В исследование исходно были включены 253 пожилых пациента с СД 2 типа. Их разделили на две группы. Первая группа (n = 126) получала метформин и/или инсулин, вторая группа (n = 127) – ситаглиптин 100 мг/сут плюс метформин и/или инсулин. Период исследования составил 24 недели. В начале и конце исследования проводилась оценка не только стандартных показателей (массы тела, ИМТ, гликированного гемоглобина), но и когнитивных функций. Последнее – с помощью шкалы оценки когнитивного статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE).

---

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

[21] Инструкция по медицинскому применению препарата Янумет Лонг // www.rlsnet.ru/tn_index_id_95143.htm.

[22] *Дзгоева Ф.Х., Егшатян Л.В.* Кишечная микробиота и сахарный диабет типа 2 // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7. № 3. С. 55–63.

[23] *Grasset E., Puel A., Charpentier J. et al.* A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces glp-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism // Cell. Metab. 2017. Vol. 26. № 1. ID 278.

[24] *Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T. et al.* Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota // Nature. 2015. Vol. 528. № 7581. P. 262–266.

[25] *McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R.* Metformin and the gastrointestinal tract // Diabetologia. 2016. Vol. 59. № 3. P. 426–435.

[26] *Yan X., Feng B., Li P. et al.* Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study // J. Diabetes Res. 2016. Vol. 2016. ID 2093171.

[27] *Reijmer Y.D., van den Berg E., Ruis C. et al.* Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes // Diabetes Metab. Res. Rev. 2010. Vol. 26. № 7. P. 507–519.

[28] *Riederer P., Korczyn A.D., Ali S.S. et al.* The diabetic brain and cognition // J. Neural. Transm. (Vienna). 2017. Vol. 124. № 11. P. 1431–1454.

[29] *Isik A.T., Soysal P., Yay A., Usarel C.* The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease // Diabetes Res. Clin. Pract. 2017. Vol. 123. P. 192–198.

Анализ динамики когнитивных функций у пациентов с СД 2 типа без болезни Альцгеймера через шесть месяцев терапии продемонстрировал более высокие показатели MMSE в группе, получавшей только ситаглиптин или инсулин, по сравнению с пациентами, получавшими только метформин (p = 0,024). Сравнение динамики когнитивных функций у пациентов с СД 2 типа и болезнью Альцгеймера проводилось в подгруппах терапии ситаглиптином и метформином, поскольку количество лиц с болезнью Альцгеймера, получавших инсулин, было очень ограничено (n = 3). Результаты свидетельствуют об улучшении показателей MMSE в группе ситаглиптина по сравнению с группой метформина через шесть месяцев применения (p = 0,047).

Таким образом, СД ассоциируется с когнитивными нарушениями, и это также может снижать приверженность лечению. Поэтому при выявлении когнитивных нарушений у больных СД 2 типа следует рассмотреть возможность назначения фиксированных комбинаций с однократным приемом.

Завершая выступление, профессор Н.А. Петунина перечислила основные мероприятия по повышению приверженности лечению больных СД 2 типа, а именно: простые схемы лечения, снижение кратности приема, применение фиксированных комбинаций, минимизация побочных эффектов, в том числе в отношении массы тела, риска гипогликемий, повышение образования и улучшение взаимодействия «врач – пациент».

Остеопороз – незамеченное осложнение сахарного диабета

Согласно определению экспертов Всемирной организации здравоохранения, остеопороз представляет собой системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушением микроархитектуры костной ткани, приводящим к повышению хрупкости костей и высокому риску их переломов. Как отметил заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель отдела эндокринных и метаболических заболеваний Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, заслуженный врач России, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, у больных сахарным диабетом высок риск развития остеопороза и в случае перелома шейки бедра большинство летальных исходов происходит в первые три – шесть месяцев после перелома, при этом 20–30% этих смертей связаны с переломом как таковым, а не с его последствиями[30].

Наличие СД 2 типа, несмотря на нормальную минеральную плотность костей, ассоциируется с плохим качеством костной ткани, вследствие чего повышается хрупкость костей и риск переломов. Согласно последним данным, на хрупкость костей при СД 2 типа влияют неферментативное гликозилирование коллагена, снижение костного метаболизма, провоспалительное состояние, потеря инкретинового эффекта, жировое перерождение костного мозга, нарушение регуляции адипокинов, гипогонадизм, инсулинорезистентность, снижение уровня инсулиноподобного фактора роста 1, нарушение метаболизма кальция (Ca) и повышение уровня паратгормона (ПТГ)[31, 32].

На риск переломов у больных диабетом оказывают влияние эпидемиологические факторы (возраст, пол), осложнения диабета (ретинопатия, нефропатия, нейропатия), факторы, специфические для диабета (высокий уровень HbA1c, гипогликемия, ятрогенные эффекты), и связанные с ними падения.

Д.м.н., профессор А.М. Мкртумян

Практически у каждого третьего больного диабетом поражены органы-мишени (ретинопатия, нейропатия, нефропатия) и, соответственно, повышен риск переломов[33]. Среди больных диабетом наиболее подвержены риску переломов лица старше 50 лет[34].

Мультивариантный анализ риска переломов шейки бедра в зависимости от уровня HbA1c у более 20 тыс. пожилых пациентов

[30] *Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. № 4. P. 399–428.

[31] *Choi Y.J., Chung Y.S.* Type 2 diabetes mellitus and bone fragility: special focus on bone imaging // Osteoporos. Sarcopenia. 2016. Vol. 2. № 1. P. 20–24.

[32] *Napoli N., Chandran M., Pierroz D.D. et al.* Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility // Nat. Rev. Endocrinol. 2017. Vol. 13. № 4. P. 208–219.

[33] *Formiga F., Chivite D., Ruiz D. et al.* Clinical evidence of diabetes mellitus end-organ damage as risk factor for falls complicated by hip fracture: a multi-center study of 1225 patients // Diabetes Res. Clin. Pract. 2015. Vol. 109. № 2. P. 233–237.

[34] *Liao C.C., Lin C.S., Shih C.C. et al.* Increased risk of fracture and postfracture adverse events in patients with diabetes: two nationwide population-based retrospective cohort studies // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 8. P. 2246–2252.

с СД 2 типа продемонстрировал повышение риска при уровне HbA1c > 9% и выше. Самым безопасным в этом отношении оказался уровень HbA1c в пределах 6–7%[35].

В другом исследовании проводился анализ риска переломов, связанных с падением, в зависимости от наличия гипогликемии у пациентов с СД 2 типа старше 65 лет. Гипогликемии повышали риск переломов[36].

Профессор А.М. Мкртумян представил собственное видение патогенеза диабетического остеопороза. В его основе лежит декомпенсация на фоне хронической гипергликемии, метаболический ацидоз, жировой гепатоз, глюкозурия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия. Как следствие, снижается синтез D-гормона, всасывание кальция в кишечнике, развивается отрицательный баланс Са и вторичный гиперпаратиреоз, что нарушает механизм отрицательной обратной связи ПТГ-Са и усиливает резорбцию костной ткани.

Безусловно, выбор сахароснижающих препаратов должен основываться не только на их эффективности, но и на их безопасности, в том числе в отношении риска переломов. На сегодняшний день получены данные о возможном положительном влиянии ингибиторов ДПП-4 на клетки костной ткани[37]. Ряд других противодиабетических препаратов оказывает нейтральное влияние, при этом установлено, что некоторые препараты могут повышать риск переломов. Так, была выявлена связь между применением канаглифлозина, тиазолидиндионов и повышенным риском переломов[32, 38].

По данным общенационального когортного исследования с участием 207 558 пациентов в возрасте 50 лет и старше, начавших применение противодиабетических препаратов с 2008 по 2011 г., лечение ингибиторами ДПП-4 может оказывать защитное воздействие на метаболизм костной ткани по сравнению с препаратами сульфонилмочевины при добавлении к метформину[39].

В Германии был проведен ретроспективный анализ данных реальной клинической практики в отношении двух сопоставимых по возрасту, полу, продолжительности диабета групп пациентов на монотерапии метформином: в первой группе (n = 4160) пациенты когда-либо применяли ингибиторы ДПП-4, во второй группе (n = 4160) никогда не применяли ингибиторы ДПП-4. Ретроспективный анализ показал, что применение ингибиторов ДПП-4 в комбинации с метформином у пациентов с СД 2 типа было ассоциировано со снижением риска развития переломов по сравнению с монотерапией метформином[40].

Резюмируя сказанное, профессор А.М. Мкртумян подчеркнул, что остеопороз является недооцененным или незамеченным осложнением СД 2 типа, которое требует ранней диагностики. При выборе сахароснижающей терапии следует отдавать предпочтение препаратам, безопасным в отношении риска переломов. Согласно результатам рандомизированных исследований и анализа данных пациентов с СД 2 типа, ситаглиптин не повышает риск переломов.

Заключение

Одна из главных проблем в управлении диабетом заключается в клинической инерции, причинами которой могут выступать риск развития гипогликемий, увеличение массы тела, сложные схемы лечения, отсутствие приверженности терапии. Представленные экспертами результаты рандомизированных клинических исследований и клинической практики убедительно доказывают, что своевременная интенсификация лечения ситаглиптином или фиксированной комбинацией ситаглиптина и метформина обеспечивает воздействие практически на все звенья патогенеза СД 2 типа, способствуя устойчивому гликемическому контролю с минимальным риском гипогликемий. Комплементарное действие двух компонентов препарата Янумет Лонг и прием один раз в сутки позволяют не только положительно влиять на углеводный обмен на фоне лучшей переносимости, но и повышать приверженность пациентов лечению[19, 21].

---

[35] *Li C.I., Liu C.S., Lin W.Y. et al.* Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study // J. Bone Miner. Res. 2015. Vol. 30. № 7. P. 1338–1346.

[36] *Kachroo S., Kawabata H., Colilla S. et al.* Association between hypoglycemia and fall-related events in type 2 diabetes mellitus: analysis of a U.S. commercial database // J. Manag. Care Spec. Pharm. 2015. Vol. 21. № 3. P. 243–253.

[37] *Glorie L., D'Haese P.C., Verhulst A. et al.* Boning up on DPP4, DPP4 substrates, and DPP4-adipokine interactions: logical reasoning and known facts about bone related effects of DPP4 inhibitors // Bone. 2016. Vol. 92. P. 37–49.

[38] *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.

[39] *Choi H.J., Park C., Lee Y.K. et al.* Risk of fractures and diabetes medications: a nationwide cohort study // Osteoporos. Int. 2016. Vol. 27. № 9. P. 2709–2715.

[40] *Dombrowski S., Kostev K., Jacob L.* Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes in Germany-A retrospective analysis of real-world // Osteoporos. Int. 2017. Vol. 28. № 8. P. 2421–2428.

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия[1]

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии[2]
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов[1]
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии[3]

Широкая линейка доз и лекарственных форм[1]

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

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

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

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

Литература:

1. Инструкции по применению препарата Берлитион®300 № ПN011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПN011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285–2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114–121

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПN011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПN011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

RU_BER_06_2017. Одобрено 22.12.2017. Действителен до 12.2019 Реклама

Ситаглиптин

Кселевия®

Ситаглиптин + Метформин

Велметия®

50 мг + 850 мг / 50 мг + 1000 мг

Сохраняя гармонию инкретинового эффекта[1,2]

SSI Super short

Кселевия® (ситаглиптин)

Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, детский возраст до 18 лет, выраженные формы почечной средней и тяжелой степени тяжести. **С осторожностью:** почечная недостаточность, отсутствие данных на пациентах 130 лет, а отсутствие дозировок 25 мг и 50 мг не позволяет обеспечить режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени; панкреатит (в случае подтверждения его панкреатит необходимо немедленно прекратить прием препарата). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Сообщались о серьезных нежелательных явлениях, включающих панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипергликемия регистрировали при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевиной (4,7%-13,0%) и инсулином (3,0%). В монотерапии и при плацебо-контролируемом наблюдении отмечались следующие нежелательные явления: часто – головокружение, головная боль, запоры, тошнота – рвота; нечасто – головокружение, запор, тошнота и рвота; частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, рвота, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, везикулобуллезный отек, сыпь, крапивница, конечный гепатит, экзофтальмия, заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в спине, артралгия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Также независимо от наличия связи с приемом ситаглиптина как минимум у 1% и более пациентов, получающих ситаглиптин, развивались инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит, инфекционные явления, развивавшиеся менее чем у 3%, чья частота головной боли более чем на 0,5% выше в группе ситаглиптина по сравнению с контрольной группой; остеоартроз и боль в конечностях. В 2 исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина в других антидиабетических препаратах, чаще, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптином, развивались: гипогликемия, грипп, тошнота и рвота, вторая жажда, запор, сонливость и дискомфорт, и боль во рту. **Реакция гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина были выявлены серьезные реакции гиперчувствительности: анафилаксия, ангионевротический отек, эксфоливативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо немедленно прекратить прием препарата Кселевия®, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить другие медикаментозные терапии для лечения сахарного диабета. **Буллезный пемфигоид.** У пациентов, принимающих ДПП-4 ингибиторы, сообщалось пострегистрационные случаи возникновения буллезного пемфигоида, требующего госпитализации. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Кселевия® и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения.

ВЕЛМЕТИЯ ® (метформин + ситаглиптин)

Противопоказания: повышенная чувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из вспомогательных веществ препарата Велметия®, сахарный диабет 1 типа, почечная недостаточность или нарушение функции почек (ДСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м2), острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), сепсис, тяжелые инфекционные заболевания, состояние гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания), диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая и хроническая сердечная недостаточность с метаболическими показателями гипердинамии, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии, печеночная недостаточность, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, беременность, период грудного вскармливания, кормящие; применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиологических или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты, моложе до 18 лет. **С осторожностью:** у пожилых, при ограниченном применении с детьми. **Беременность:** при наличии показаний и планировании беременности прекратить прием препарата Велметия® и другими возможными схемами инсулинотерапии. **Мониторинг функции почек:** необходимо проводить оценку функции почек до начала применения препарата Велметия® и на фоне проведенной терапии (не реже 1 раза в год); у пациентов с высоким риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функцию почек следует оценивать чаще – каждые 3-6 месяца. **Хирургическое вмешательство.** Применение препарата Велметия® следует прекратить на время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 ч после операции или восстановления перорального приема и при условии, что почечная функция была оценена повторно и признана стабильной. **Развитие гипогликемии при одновременном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином.** Для снижения риска развития сульфонил-индуцированной или инсулин-индуцированной гипогликемии дозу производного сульфонилмочевины или инсулина необходимо снизить.[1] **Побочные эффекты:** Терапевтическими клиническими исследованиями комбинированных таблеток метформин + ситаглиптин не проводилось, однако была показана биоэквивалентность комбинированных таблеток метформин +ситаглиптин и сопутствующего приема ситаглиптина и метформина. Сообщалось о серьезных НР, включающих панкреатит и реакции гиперчувствительности. Частота НР, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях монотерапии (ситаглиптина и метформина) в ходе пострегистрационного наблюдения: часто – гипогликемия, тошнота, рвота, метеоризм, жидкий стул – слабость, диарея, запор, боль в верхней части живота, зуд, рвота – гепатобилиарные: частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, везикулобуллезный отек, сыпь, крапивница, конечный гепатит, экзофтальмия, заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в конечности, боль в спине, артралгия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Наиболее НР наблюдались более часто в исследованиях с комбинированным приемом метформина и ситаглиптина с другими гипогликемизирующими препаратами, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптином и метформином. Они аналогичны наблюдаемым (частота, очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевины и инсулином), запор (часто при применении в сочетании с метформином), головная боль и сухость во рту (нечасто при комбинации с инсулином). В клинических и пострегистрационных исследованиях метформина очень часто сообщалось о менее выраженных симптомах. Дополнительные НР, связанные с метформином, включают металлический привкус во рту (частое), гепатоцидоз, нарушения функции печени, гепатит, крапивница, эритема и зуд (очень редко). Уменьшение абсорбции витамина B12, связанное с длительным применением метформина, в связи с этим редко может очень редко приводить к клинически значимому дефициту витамина B12 (например, к мегалобластной анемии). **Лактацидоз.** Лактацидоз – редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся вследствие накопления метформина во время лечения метформином + ситаглиптином. Развитие лактацидоза может также происходить на фоне некоторых симптомов заболеваний, в частности, сахарного диабета или любого другого патологического состояния, сопровождающегося выраженной гипоксией и патологией тканей и органов. Для пациентов с повышенной концентрацией лактата в плазме крови (>5 ммоль/л). Незначительное значение pH крови, экспериментальные нарушения с характером анионного интервала, увеличение соотношения лактат/пируват. Лактацидоз – состояние, требующее оказания неотложной помощи в условиях медицинского учреждения. Лечение метформином отменяют в биохимически проведут необходимые мероприятия поддерживающей терапии.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией- производителем.
Компания «Берлин-Хеми/А. Менарини» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547-131118.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218.
Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547-131118.

Дата последнего утверждения/пересмотра: 12.2018

Информация для специалистов здравоохранения

DIAB-1272318-0006

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

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Реклама

RU-XEL-VEL-10-2018